

Aus der Universitäts-Frauenklinik  
der Justus Liebig-Universität Gießen  
(Direktor: Prof. Dr. med. R. Kepp)

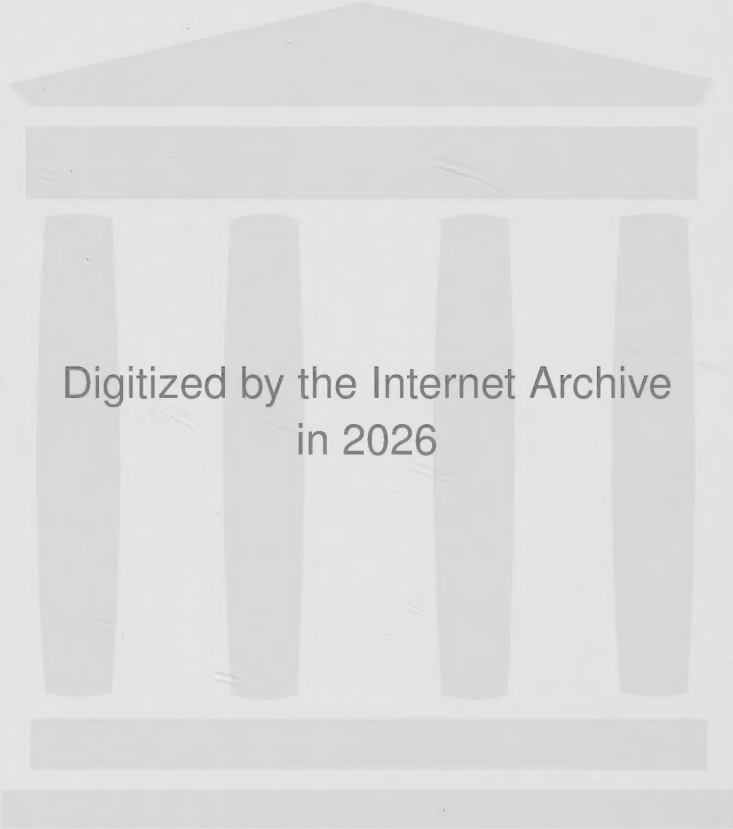
---

**Die Konzentrationsveränderungen freier  
Aminosäuren im menschlichen Serum nach  
intraabdominaler Radiogold-Instillation  
und Radiumeinlage**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizinischen Fakultät  
der Justus Liebig-Universität Gießen

Vorgelegt von  
Michael Zimmer  
aus Kassel

Gießen 1971



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41545921\\_0052](https://archive.org/details/IA41545921_0052)

Aus der Universitäts-Frauenklinik  
der Justus Liebig-Universität Gießen  
(Direktor: Prof. Dr. med. R. Kepp)

---

**Die Konzentrationsveränderungen freier  
Aminosäuren im menschlichen Serum nach  
intraabdominaler Radiogold-Instillation  
und Radiumeinlage**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizinischen Fakultät  
der Justus Liebig-Universität Gießen

Vorgelegt von  
**Michael Zimmer**  
aus Kassel

Gießen 1971



Dekan: Prof. Dr. Lasch  
Referent: Prof. Dr. C.F. Michel  
Correferent: Prof. Dr. Gundlach

Die Konzentrationsveränderungen freier Aminosäuren im  
menschlichen Serum nach intraabdominaler Radiogold-  
Instillation und Radiumeinlage

| <u>Gliederung</u>                                                                                            | <u>Seite</u> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| 1 Einleitung                                                                                                 | 1            |
| 1,0 Strahlenbiologische Gesichtspunkte<br>und die Bedeutung der intraabdomi-<br>nalen Radiogold-Instillation | 1            |
| 1,1 Fragestellung                                                                                            | 2            |
| 1,2 1,21 Vergleich der Untersuchungen<br>mit tierexperimentellen<br>Ergebnissen                              | 2            |
| 1,22 Radiogold- und Radiumtherapie<br>im Vergleich                                                           | 3            |
| 2 Patientengut und Methodik                                                                                  | 4            |
| 2,0 Patientengut                                                                                             | 4            |
| 2,1 Anwendung und Wirkung von Radiogold<br>und Radium                                                        | 5            |
| 2,2 Blutentnahme und Zeitpunkte                                                                              | 6            |
| 2,3 Serumaufbereitung                                                                                        | 6            |
| 2,4 Prinzip der Aminosäurenanalyse                                                                           | 7            |
| 2,41 Chromatographisches System                                                                              | 8            |
| 2,42 Analytisches System                                                                                     | 9            |
| 2,5 Regeneration des Autoanalyzers                                                                           | 9            |
| 2,6 Reagentien und ihre Zubereitung                                                                          | 10           |
| 2,61 Aminosäurentestlösung                                                                                   | 10           |
| 2,62 Citratpuffer                                                                                            | 11           |
| 2,63 Ninhydrinreagenz I und<br>Acetatpuffer                                                                  | 12           |
| 2,64 Ninhydrinreagenz II und<br>Hydrazinsulfat                                                               | 13           |
| 2,7 Auswertung der Eich- und Serum-<br>chromatogramme                                                        | 14           |
| 2,71 Eichfaktoren, Interner und<br>Externer Standard                                                         | 14           |
| 2,72 Auswertung mit dem Integrator/<br>Calculator                                                            | 15           |
| 2,73 Vorteile der halbautomatischen<br>Ausrechnung                                                           | 16           |
| 2,74 Berechnung mit Hilfe der Eich-<br>faktoren                                                              | 16           |

| <u>Gliederung</u>                                                                                                                 | <u>Seite</u> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| 2,8     Statistische Sicherung                                                                                                    | 17           |
| 3     Ergebnisse                                                                                                                  | 17           |
| 3,1     Ausgewertete Aminosäuren                                                                                                  | 17           |
| 3,2     Eichchromatogramme                                                                                                        | 18           |
| 3,3     Ergebnisse der Serumchromatogramme<br>und ihre Beurteilung                                                                | 19           |
| 4     Diskussion                                                                                                                  | 21           |
| 4,1     Ursächliche Faktoren der Veränderung<br>des Aminosäurenfließgleichgewichtes                                               | 21           |
| 4,2     Die Strahlenbelastung der Organe des<br>Bauch- und Retroperitonealraumes                                                  | 23           |
| 4,3     Interpretation der Konzentrations-<br>veränderungen freier Aminosäuren<br>im Serum nach Radiogold und Radium-<br>therapie | 26           |
| 5     Zusammenfassung                                                                                                             | 28           |
| 6     Literaturverzeichnis                                                                                                        |              |

## Einleitung

Die Wirkungen ionisierender Strahlen auf menschliches gesundes wie auch entartetes Gewebe sind bereits vielfach untersucht worden. Die Beeinflussungen und Veränderungen des Eiweiß- und Aminosäurenmetabolismus nach Bestrahlungen, bzw. unfreiwilliger Einwirkung von Strahlen (Strahlenunfälle), haben vor allem KAY (1957), LANGENDORFF (1961), MELCHING und STREFFER (1963) und LADNER (1966) analysiert; ebenso bilden die Arbeiten von CASTANO-ALEMNDAL, PAESCHKE und von ZEJSCHWITZ (1967) einen Teil der Basis für die weitere Erforschung dieses für den Organismus lebensnotwendigen Stoffwechselkomplexes.

Verschiedenartige Veränderungen konnte man schon kurze Zeit nach einer Strahlenbelastung beim Menschen feststellen. Neben einer Aminoacidurie, einer gestörten Proteinbiosynthese und Dysproteinämien fand man erhöhte, aber auch erniedrigte Konzentrationen freier Aminosäuren im Blutserum.

Eine der vielen strahlentherapeutischen Möglichkeiten bildet die Instillation von Radiogold in die freie Bauchhöhle. Vor allem MÜLLER, J. H. (1955) und KEPP und HOFMANN (1960) waren es, die den Erfolg dieser Behandlung beim Ovarialkarzinom aufzeigen konnten. Besonders zeigte sich in den Stadien II und III, daß nicht nur ein Palliativverfolg beobachtet wurde, sondern auch ein gegenüber der üblichen Tumorstrahlung deutlicher Anstieg der 2- und 5-Jahresheilung (HOFMANN u. CLEMENS 1960) eintrat. Diese Ergebnisse werden verständlich, wenn man bedenkt, daß die kolloidale Radiogoldsuspension die gesamte seröse Fläche des Bauchraumes erreicht und so eine breite Oberflächenwirkung aufweist. Auf diese Weise kann man eine zu große Integraldosis vermeiden und die Gefahr einer Strahlenschädigung vermindern und dennoch die in diesem Gebiet beim Ovarialkarzinom vorhandenen Metastasen erfassen. Immerhin beträgt nach KEPP

und HOFMANN (1960) die  $\beta$ -Strahlung von  $^{198}\text{Au}$  auf der Serosa 4.000 rad, im Omentum-majus-Bereich 6.000 rad, in den retroperitonealen Lymphknoten 10.000 - 30.000 rad und in der Leber und Milz 1.000 rad, bzw. 500 rad. Der Abtransport der strahlenaktiven Substanz erfolgt über die regionären Lymphbahnen zu Leber und Milz. Dort wird der Hauptanteil gespeichert, nur ein geringer Teil wird über Niere und Darm ausgeschieden. Da die Leber das physiologische Zentralorgan für den Eiweiß-Aminosäurenstoffwechsel ist, war es interessant zu untersuchen, welche Auswirkungen die therapeutische Gabe von Radiogold bei Ovarialkarzinomträgerinnen auf den Aminosäurenmetabolismus hat. Das Korrelativ war dabei in der vorliegenden Arbeit die Bestimmung der Konzentration freier Aminosäuren im Blutserum der ausgewählten Patientinnen.

Veränderungen dieser Konzentration nach Strahleneinwirkung wurden bereits von BOHOUN (1963) und LADNER (1967) sowie an unserer Klinik im Tierversuch von SCHWARZ (1968) gefunden. Unsere Versuche wurden hauptsächlich unter dem strahlenbiologischen Gesichtspunkt durchgeführt, ob eine bleibende Schädigung durch die Radiogoldapplikation zu erwarten ist, oder ob die Toleranzgrenze nicht überschritten wird und lediglich transitorische Veränderungen, hier immer in Bezug auf Eiweiß-Aminosäurenstoffwechsel, auftreten. Es war klar, daß gerade die Aussage über Veränderungen dieses Stoffwechselkomplexes nicht absolut gesehen werden kann, bestehen doch gerade bei tumorbefallenen Patientinnen erhebliche Verschiebungen in der Zusammensetzung des Serumeiweißes (CASTENO-ALEMDAL, PAESCHKE und von ZEJSCHWITZ 1967).

Aufgrund der Untersuchungen von SCHWARZ (1968), der gesunden weiblichen Kaninchen Radiogold in den beim Menschen therapeutischen Dosen entsprechender Menge (2 mc/kg Körpergewicht) intraperitoneal appliziert hatte, war es wichtig zu erfahren, ob und welche Unterschiede zwischen den tierexperimentellen und unseren Ergebnissen auftreten. Neben den Untersuchungen,

die an mit Radiogold behandelten Patientinnen vorgenommen wurden, analysierten wir auch das Serum von Patientinnen mit einem Kollumkarzinom der Gebärmutter, die mit Radiumeinlagen intracervical (in einem Fall intravaginal) behandelt wurden. Diese Radiumträger entfalten ihre Wirkung und Strahlenintensität im Gegensatz zur kolloidalen Radiogoldsuspension vornehmlich lokal. Vor allem gelangen keine radioaktiven Substanzen in die Leber, so daß wir hier einen Unterschied zwischen beiden strahlentherapeutischen Möglichkeiten in Bezug auf die Konzentration freier Aminosäuren im Serum erwarten konnten.

# Patientengut und Methodik

## I. Patientengut

Für die vorliegenden Untersuchungen wählten wir das Serum von insgesamt vierzehn Patientinnen im Alter von 40 - 70 Jahren aus. Zehn der Frauen hatten einen malignen Ovarialtumor, vier litten an einem Kollumkarzinom der Gebärmutter.

Tabelle I

| Journal-Nr. | lfd. Nr. | Therapie              |                                   | Art.d.Ca u.<br>Stadien-<br>einteilung          |
|-------------|----------|-----------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------|
| 68/67       | 1        | abd.TE +<br>Adnexe    | Radiogold<br>intraperi-<br>toneal | Ov.-Ca I                                       |
| 72/67       | 2        | "                     | "                                 | Ov.-Ca IV                                      |
| 126/67      | 3        | "                     | "                                 | Ov.-Ca IV                                      |
| 99/67       | 4        | "                     | "                                 | Ov.-Ca IV                                      |
| 180/67      | 5        | "                     | "                                 | Ov.-Ca II                                      |
| 109/70      | 6        | "                     | "                                 | Ov.-Ca II b                                    |
| 30/70       | 7        | "                     | "                                 | maligne entar-<br>tetes Pseudo-<br>mucincystom |
| 123/70      | 8        | "                     | "                                 | Ov.-Ca I a                                     |
| 97/70       | 9        | "                     | "                                 | Ov.-Ca III                                     |
| 98/70       | 10       | "                     | "                                 | Ov.-Ca I b                                     |
| 107/69      | 1        | erweiterte<br>abd. TE | Radium-<br>einlage                | Collum-Ca I b                                  |
| 110/69      | 2        | scharfe<br>Konisation | "                                 | Collum-Ca II                                   |
| 112/69      | 3        | "                     | "                                 | Collum-Ca I b                                  |
| 297/69      | 4        | "                     | "                                 | Collum-Ca I b                                  |

Bei allen Patientinnen mit Ovarialkarzinom wurde zunächst die abdominale Totalexstirpation mit beiden Adnexen vorgenommen, z.T. mit gleichzeitiger Netzresektion.

Fünf bis sechs Wochen nach der Operation (KEPP u. HOFMANN 1960) wurden 150 mC Radiogold als kolloidales  $^{198}\text{Au}$  in physiologischer Kochsalzlösung in die freie Bauchhöhle instilliert. Radiogold wirkt sowohl durch Emission von  $\beta$ -Strahlen mit sehr geringer Eindringtiefe (1-1,5 mm) als auch einer  $\gamma$ -Strahlung, die allerdings nur einen kleinen Anteil der Aktivität ausmacht ( $\beta$ - zu  $\gamma$ -Strahlung im Verhältnis 9:1). Abtransportiert wird Radiogold über die regionären Lymphbahnen in Leber und Milz. Es wird hauptsächlich in der Leber gespeichert. Nur ein geringer Teil wird über Niere und Darm ausgeschieden. Bei allen zehn Patientinnen mit einem Ovarialtumor wurde erstmals Radiogold intraperitoneal instilliert, ebenso wurden bei den vier Patientinnen mit einem Kollumkarzinom erstmals radioaktive Substanzen, hier in Form von Radiumträgern, angewandt. In keinem Fall waren also vorher ionisierende Strahlen gegeben worden. Insgesamt wurde eine Dosis von 2.000 mgeh, bzw. 1.000 mgeh, in die Zervix, bzw. in die Vagina, appliziert. Ebenso wie bei der Therapie mit Radiogold soll mit den Radiumträgern in diesem Fall bezweckt werden, postoperativ eventuell noch vorhandenes, karzinomatös entartetes Gewebe zu vernichten. Bei den mit Radiogold behandelten Patientinnen bestimmten wir die Konzentration freier Aminosäuren im Serum vor der Instillation und vom 1. bis 7. Tag nach der Gabe von  $^{198}\text{Au}$ .

Da wir im Laufe der Untersuchung aus den bereits vorliegenden Ergebnissen ersehen konnten, daß eine signifikante Erhöhung der Konzentration der Aminosäuren im Serum lediglich am 2., 4. und 7. Tag zu erwarten war, analysierten wir das Serum bei den letzten fünf Patientinnen lediglich an den genannten Tagen.

## II. Blutentnahme und Serumgewinnung

Die Blutentnahme wurde zur gleichen Tageszeit (9 Uhr morgens) vorgenommen. Jeweils 10 ml wurden aus der vena cubitalis entnommen und zur Gerinnung 20 - 30 min. bei Zimmertemperatur gelagert. Anschließend wurde 3 - 4 min. lang bei 4.000 U/min. zentrifugiert. Danach wurde das Serum abgehebert und bei minus 35° C bis minus 40° C eingefroren. Die Veränderungen der Aminosäurenkonzentration, bedingt durch das Einfrieren der Seren, wurde bereits untersucht (STEIN, MOORE, 1954; OEPEN, 1965; NIED, 1967). Da nach dieser Methode keine größeren Verluste an freien Aminosäuren zu erwarten sind, konnte auf weitere Überprüfungen in dieser Richtung verzichtet werden. Es wurde darauf geachtet, bei jeder Blutentnahme das oben geschilderte Verfahren so exakt wie möglich zu gleichen Zeiten und mit den gleichen Handgriffen zu absolvieren, ebenso wie wir später, bei Durchführung der Analyse, versuchten, durch stereotypes Vorgehen möglichst gleiche äußere Bedingungen für jedes Serumchromatogramm zu schaffen. Spätestens nach 24 - 30 Stunden wurde das am Vortag gewonnene Serum aufgetaut, um aufbereitet zu werden.

## III. Serumaufbereitung

Das Serum wurde nach der Methode von CRAFT (1965) verarbeitet. Dieses Verfahren wurde an unserer Klinik mehrfach erprobt und wird von uns, im Gegensatz zu den bisher üblichen Fällungsmethoden mit verschiedenen Säuren (z.B. Pikrinsäure), als das schonendste angesehen. Das Prinzip besteht darin, durch Bindung der freien Aminosäuren an das Austauschharz und Verwerfen des Überstandes ein möglichst proteinfreies Suostrat zu erhalten. Da die Serumaufbereitung, sowie später

die Harzaufbereitung bereits eingehend in Arbeiten unserer Klinik (NIED, 1967), sowie (SCHWARZ, 1969) beschrieben wurden, können wir uns auf eine knappe Schilderung beschränken. Zu diesem Zweck möchten wir auf folgendes Schema verweisen:

Abb. 1: Aufbereitung des Serums und des Harzes durch Adsorption der freien Aminosäuren an Austauschharz

1. Arbeitsgang ---> 1 ml Chromobeadharz Typ A<sup>+</sup> --> a. kräftig  
+ 1 ml 0,1 nHCl + 1 ml Serum schütteln  
b. 10 min. bei 3.000 U/min. zentrifugieren  
c. Überstand abpipetieren u. verwerfen
2. Arbeitsgang ---> Bodensatz + 2 ml 0,1 nHCl --> a. 1 Std.  
u. 1 ml 0,1  $\mu$ mol Norleucin- schütteln,  
Lösung (Interner Standard) danach b. und c. wie oben
3. Arbeitsgang ---> Bodensatz + 2 ml 0,1 nHCl --> a. und b. und c. wie oben
4. Arbeitsgang ---> zum Bodensatz erneut 2 ml --> aufschütteln,  
0,1 nHCl fertig zum Auffüllen auf die Säule

#### IV. Beschreibung und Ablauf der Aminosäurenanalyse

Es wurde zur Bestimmung freier Aminosäuren im Serum ein Verfahren angewandt, das von STEIN und MOORE (1951) angegeben wurde. SPACKMAN u. Mitarbeiter (1958), EASTOE (1961) und KIRSTEN et KIRSTEN (1964) verbesserten und veränderten diese Methode mehrfach. Es handelt sich dabei um das Prinzip

---

<sup>+</sup> Fa. Technicon

der Ionenaustauschchromatographie, wodurch eine Trennung der einzelnen Aminosäuren erreicht wird. Nach der Elution aus der Säule erfolgt eine Farbreaktion mit Ninhydrin, die kolorimetrisch für die quantitative Analyse ausgenutzt wird. Die Gültigkeit des Lambert-Beerschen Gesetzes für den infrage kommenden Konzentrationsbereich (0,05 - 0,25  $\mu$ mol/ml) wurde u. a. von NIED (1967) überprüft und bestätigt. Da hier mit dem gleichen Gerät und nach der gleichen Methode gearbeitet wurde, konnte auch die Effizienz dieses Gesetzes als gegeben angesehen werden. Zur Analyse wurde der Autoanalyzer der Firma Technicon verwandt, der sowohl das chromatographische System als auch das analytische System in nahtlosem Übergang in sich vereinigt. Dieses Gerät und seine Arbeitsweise werden im folgenden näher erläutert werden (s. auch Abb. 2).

Das aufbereitete Serum-Harzgemisch (s. Kap. III) wird mit einer Pasteurpipette auf eine mit Austauschharz (Chromobead Typ A der Fa. Technicon GmbH) gefüllte Säule (S) gegeben. Der vorgeschaltete Autograd (A) ist ein Plexiglas-Behälter mit neun gleichgroßen Kammern und Überlaufventil. In jede Kammer werden gleiche Mengen Citratpuffer verschiedener pH-Werte (von pH 2,875 bis pH 5,0) gegeben. Dieser Autograd bewirkt in Abhängigkeit von der Zeit eine kontinuierliche Änderung des Puffergradienten. Mit Hilfe einer Mikropumpe (Förderleistung 0,5 ml/min.) wird Citratpufferlösung angesaugt und auf die Säule gegeben. Der Wassermantel, der die Säule umgibt, wird von einem Heizbad mit eingebautem Thermostat auf konstanter Temperatur von 65°C gehalten.

Man macht sich bei der Trennung der Aminosäuren die geringen Unterschiede in der Dissoziation der basischen und sauren Gruppen zunutze. Das Eluat der Säule enthält in zeitlich festgelegten Abständen die Aminosäuren vom Zeitpunkt des Analysenbeginns an gerechnet.

So wird z. B. nach durchschnittlich 2,75 Stunden die erste und nach durchschnittlich 18,5 Stunden die letzte Aminosäure eluiert. Wir konnten bei einer Änderung der Citratpuffer-pH-Werte zeitliche Diskrepanzen bei der

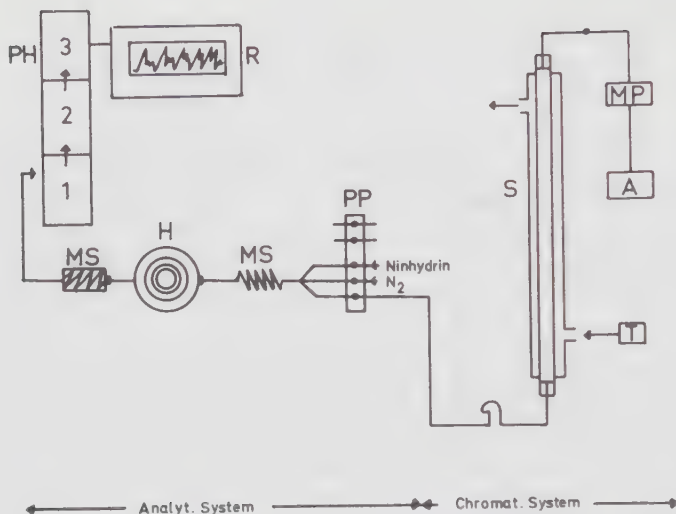
Registrierung der Aminosäuren feststellen und bemerkten gleichzeitig eine Abflachung und Basisverbreiterung der durch den Schreiber aufgezeichneten peaks der verschiedenen Aminosäuren. Es wurde daher darauf geachtet, die Citratpuffer vor jeder Analyse genauestens auf ihren pH-Wert hin zu kontrollieren.

An das oben beschriebene chromatographische System schließt sich das analytische System an. Das Eluat der Säule wird kontinuierlich einer Proportionierungspumpe (PP) zugeleitet. Sie vermischt das Eluat konstant mit dem Ninhydrinreagenz. Zur Segmentation des Flüssigkeitsstromes wird sauerstofffreier Stickstoff zugegeben, so daß ein Verhältnis von 1:3 zugunsten des Gases entsteht. Das Verfahren wird notwendig, um eine Oxydierung des empfindlichen Ninhydrinreagenz zu vermeiden. Das Gemisch wird einem Heizbad (HB) zugeleitet, in dem oben erwähnte Farbreaktion bei konstanter Temperatur ( $95^{\circ}\text{C}$ ) abläuft. Zwei Photometer (PH) mit der Wellenlänge von  $578\text{ m}\mu$  (blau) und ein Photometer (PH) mit  $440\text{ m}\mu$  (gelb) erfassen die Farbextinktionen. Von allen Aminosäuren zeigt lediglich Prolin eine gelbe Farbreaktion mit einem Extinktionsgipfel bei  $436\text{ m}\mu$ , während sich alle anderen Aminosäuren blau bis violett verfärben und ihr Extinktionsmaximum bei  $578\text{ m}\mu$  haben. Der Punktschreiber registriert schließlich diese Farbentwicklung der Intensität entsprechend als mehr oder weniger hohe peaks auf halb-logarithmischem Papier.

Nach jeder einzelnen Analyse erfolgte die Säuberung der Säule nach der von NIED (1967) angewandten Methode. Dabei wurden 30 min. lang  $0,5\text{ n NaOH}$  und daran anschließend 90 min. lang Citratpuffer mit einem pH-Wert von 2,375 auf die Säule gegeben. Die Regeneration des analytischen Systems wurde so durchgeführt, daß zunächst 15 min. lang  $0,2\text{ NaOH}$  und anschließend 90 min. lang Äthylenglycolmonomethyläther (Methylcellusolve), mit  $\text{H}_2\text{O}$  1:1 verdünnt, durch das System gepumpt wurden.

Abb. 2: Skizze der Apparatur

nach: Analyt. Chemie Vol. 36/S. 1146-8 (1954)  
(Erklärung siehe Text)



Wir verwandten folgende Reagenzien zur Analyse:

- 1) eine Aminosäurentestlösung, die 17 Aminosäuren<sup>1</sup> (+ Norleucin s. u.) enthält und eine Molarität von 0,1  $\mu$  mol/ml hat. Diese Aminosäuren wurden mit einer Cahn-Waage<sup>2</sup> eingewogen und in 0,1 n HCl gelöst, Portionen zu 2,5 ml in Ampullen gefriergetrocknet, eingeschmolzen<sup>3</sup> und bei Raumtemperatur gelagert.

<sup>1</sup>DL Alanin, L (+) Arginin, L (-) Asparaginsäure, L (-) Cystin, L (+) Glutaminsäure, Glycocoll, Histidin, L (+) Isoleucin, L Leucin, L (+) Lysin, DL Methionin, Phenylalanin, L (-) Prolin, DL Serin, SL Threonin, L (-) Tyrosin, DL Valin

<sup>2</sup>Cahn-Instr., Comp., Paramount California, USA

<sup>3</sup>Texvac IIA, Textor, Bad Soden (Taunus).

2) Citratpuffer dreier verschiedener pH-Werte; ein Schema mag die Herstellungsbeschreibung ersetzen:

|                                | pH 2,875 | pH 3,80 | pH 5,00 |
|--------------------------------|----------|---------|---------|
| Na-Citrat · 2 H <sub>2</sub> O | 14,71 g  | 14,71 g | 14,71 g |
| Aqua dest.                     | 900 ml   | 900 ml  | 900 ml  |
| 2 n NaOH                       | 25 ml    | 25 ml   | 25 ml   |
| Brij. 35                       | 10 ml    | 10 ml   | 10 ml   |
| Thiodiglycol                   | 5 ml     | 5 ml    | --      |
| Na Cl                          | -        | -       | 35,07 g |

Titriert wurde mit 6 n HCl bis zum korrekten pH-Wert am Beckman-pH-Meter Typ Research<sup>1</sup>. Brij 35 (d. h. Polyäthylenglycoläther) wurde zugegeben, um eine Erhöhung der Flußgeschwindigkeit ohne Verbreiterung der registrierten Aminosäuregipfel zu erreichen (Turba 1955). Thiodiglycol sollte einen Verlust an Methionin verhindern (Turba 1955). Die neun Kammern des Autograd (s. Abb. 2) werden mit den verschiedenen Citratpuffern folgendermaßen beschickt:

| Kammer | Puffer: pH 2,875                   | pH 3,8 | pH 5,00 |
|--------|------------------------------------|--------|---------|
| 1      | 70 ml + 5 ml Methanol <sup>2</sup> | -      | -       |
| 2      | 72 ml + 3 ml Methanol              | -      | -       |
| 3      | 75 ml                              | -      | -       |
| 4      | 75 ml                              | -      | -       |
| 5      | -                                  | 70 ml  | 5 ml    |
| 6      | 6 ml                               | 9 ml   | 60 ml   |
| 7      | -                                  | -      | 75 ml   |
| 8      | -                                  | -      | 75 ml   |
| 9      | -                                  | -      | 75 ml   |

<sup>1</sup> Beckman Instruments GmbH, 8 München 45, Frankfurter Ring 115

<sup>2</sup> Methanol wird zugefügt, um eine bessere Trennung der ersten drei peaks zu ermöglichen.

- 3) Ninhydrinreagenz I (STEIN u. MOORE, 1954) 20 g Ninhydrin, 1,5 g Hydrindantin, 650 ml Äthylenglycolmonomethyläther (Methylcellusolve) und 350 ml 4 n Na-Acetatpuffer.

- a) Ninhydrin und Hydrindantin gibt man in einen licht- und durchlässigen Erlenmeier-Kolben und löst beides in Methylcellusolve.
- b) Man leitet nun 15 min. lang reinen Stickstoff durch die Lösung.
- c) Zufügen des Na-Acetatpuffers.
- d) Durchperlen des Gemisches mit reinem  $N_2$  30 min. lang.
- e) 500 ml dieses Gemisches werden mit 1.500 ml einer verdünnten Methylcellusolve-Lösung (Methylcellusolve: Wasser = 1:1) versetzt.
- f) Vor Beginn einer Analyse erneutes Durchströmen der fertigen Lösung mit reinem  $N_2$ , um möglichst sauerstoffarme Bedingungen (s. o.) zu haben.

#### 4) Acetatpuffer

1640 g Na-Acetat, 500 ml Eisessig, 5 l Aqua dest.  
Man gibt Na-Acetat nach und nach in ein mit 3 l Aqua dest. gefülltes Becherglas und bringt die Kristalle durch Erwärmen in Lösung. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird Eisessig der Lösung zugefügt, das Gemisch anschließend auf 5 l aufgefüllt. Der pH-Wert beträgt dann  $5,5 \pm 0,03$  und garantiert eine konstante Farbqualität des Ninhydrinreagenz. Eine Korrektur des pH-Wertes wird mit 2 n NaOH durchgeführt.

Bei einem Teil der Untersuchungen (s. Tab. I, lfd. Nr. 6-10) gingen wir von der oben beschriebenen Ninhydrinlösung (I) auf ein verändertes Reagenz (II) über, da sich herausstellte, daß die unten angegebene Lösung sowohl haltbarer, weniger oxydabel als auch in ihrer Farbreaktion qualitativ besser ist.

- 5) a) Ninhydrinreagenz II (nach Empfehlung der Fa. Technicon vom 7. 7. 1969).

20 g Ninhydrin werden in 1.500 ml Methylcellusolve gelöst und 300 ml 4 n Na-Acetat werden unter Rühren der Mischung langsam zugegeben. 85 ml Eisessig werden mit einem Liter Wasser verdünnt und mit der Ninhydrin-Lösung gemischt. Diese Lösung wird mit destilliertem Wasser auf 3 Liter aufgefüllt. Den pH-Wert überprüfen und falls nötig mit Essigsäure oder 2 n NaOH auf pH 5,45 bis 5,50 einstellen. Diese Lösung wurde mindestens 3 - 6 Stunden vor Gebrauch angesetzt, da sie kurz nach ihrer Herstellung eine außerordentlich hohe Empfindlichkeit aufweist.

- b) Hydrazin-Sulfat Lösung (0,002 ml)

3 Liter Wasser werden mit 2 - 3 Tropfen konzentrierter Schwefelsäure angesäuert, und in dieser Lösung werden 0,78 g Hydrazin-Sulfat aufgelöst. Die Lösung muß in einer Jenaer Glasflasche, die grundsätzlich mit konzentrierter Schwefelsäure gespült werden soll, aufbewahrt werden. Beide Lösungen werden getrennt über zwei Zuleitungen mit dem Eluat vermischt.

Trotz genauer Einhaltung der Arbeitsgänge ist die Trennung der ersten drei Aminosäuren schwierig. Diese Tatsache wurde bereits von anderen Autoren (GLENDNING, MARGOLIS, 1961; KNAUFF, SEYBOLD und MILLER, 1964) erkannt, und die Einzelwerte daher nur in Summen angegeben. Bei den vorliegenden Untersuchungen konnten wir auf Summenangaben verzichten, da die Trennung einwandfrei gelang. Die Schwierigkeiten bei der Erfassung von Prolin stellten in unserer Klinik bereits NIED (1967) und SCHWARZ (1968) fest.

## V. Auswertung der Eich- und Serumchromatogramme

Um eine exakte rechnerische Auswertung der Serumchromatogramme zu erreichen, muß man Eichfaktoren zugrunde legen, die zu den gefundenen Konzentrationswerten der untersuchten Seren in Beziehung gesetzt werden können. Man erstellt

- 1) Eichchromatogramme, die Aminosäurengipfel einer Testlösung enthalten. Die molare Konzentration ( $0,05 \mu$  mol und  $0,1 \mu$  mol) und die Anzahl der Aminosäuren ist dabei bekannt und vorgegeben. 17 Aminosäuren gleicher molarer Konzentration werden in einem Eichchromatogramm erfaßt.

Hinzu kommt

- 2) die Aminosäure Norleucin, die normalerweise im menschlichen Serum nicht vorhanden ist und zwei Funktionen erfüllt:
  - a) Da sie sowohl den Testlösungen als auch den Serumproben in gleicher Konzentration zugegeben wird, kann man eventuell auftretende Extinktionsänderungen erfassen, die auf Fehler oder Unregelmäßigkeiten im chromatographischen und auch im analytischen System (z. B. Schlauchpumpe und Heizbad) auftreten können. Diesen gefundenen Kontrollwert bezeichnet man als Internen Standard.
  - b) Gleichzeitig werden die Kontrollwerte für Norleucin als Äquivalente für die Ausrechnung sowohl der Extinktionswerte der einzelnen Aminosäuren aus den Testchromatogrammen als auch aus den Serumchromatogrammen herangezogen. So kann man, unter Berücksichtigung dieser Norleucinwerte (Interner Standard) die Flächen der Test-Aminosäuren mit den entsprechenden der Serumchromatogramme vergleichen.

Um Änderungen des Ninhydrinreagenz sowie Veränderungen im analytischen System des Autoanalyzers zu erfassen, ließen wir vor und nach einer Analyse eine 0,1  $\mu$  mol Norleucin-Lösung durch das Schlauchsystem des analytischen Teils laufen und konnten nach Vergleich beider Extinktionswerte Konzentrationsveränderungen bei der Berechnung berücksichtigen. Diese Kontrollwerte bezeichnet man als Externen Standard.

Insgesamt wurden vier Testchromatogramme zu Beginn, während und gegen Ende der Untersuchungen erstellt.

Die Konzentration freier Aminosäuren im Serum hat die Größenordnung  $10^{-1} \mu$  mol/ml. Die Berechnung nach einer umständlichen und relativ ungenauen Methode, bei der die Fläche unter den peaks manuell bestimmt wird und bei Kurvenüberschneidung Ungenauigkeiten aufweist, veranlaßten uns dazu, die Berechnung halbautomatisch mit dem Integrator/Calculator der Fa. Technicon vorzunehmen. Nach Eingabe der Korrekturfaktoren (Interner und Externer Standard) wird durch Umfahren eines peaks dessen Fläche integriert und direkt als Zahlenwert abgelesen. Dabei müssen wenige zusätzliche Momente beachtet werden, die die exakte Handhabung des Integrators erleichtern. Bei unvollkommen getrennten peaks z.B. zeichnet man sowohl den absteigenden Schenkel des ersten als auch den aufsteigenden Schenkel des zweiten Gipfels zur Basis hin durch und erhält so zwei mit dem Schreiber umfahrbare vollständige Kurvenflächen. Diese Methode kann man nur dann anwenden (lt. Anweisung der Fa. Technicon aus operating instructions), wenn mehr als die Hälfte beider peaks voneinander getrennt registriert wurden. Weiterhin ist zu berücksichtigen, daß zwei Laufgeschwindigkeiten dafür sorgen, daß durch Einstellung der langsameren Gangart auch bei kleineren peaks (unter 5 Teilstrichen auf dem Registrierpapier) eine ausreichende Meßgenauigkeit erreicht wird.

Es wurden mehrere Kurven doppelt ausgewertet, um etwaige Abweichungen aufzuzeigen, wobei man feststellen konnte,

daß bei einiger Übung Differenzen praktisch nicht auftreten. Diese Erfahrung deckt sich mit der Beobachtung der Firma Technicon. Es ergeben sich also folgende Vorteile gegenüber der manuellen Auswertung:

- 1) die Methode ist exakter (die Ungenauigkeit wird mit lediglich 1% angegeben) und
- 2) sie ist unkomplizierter und zeitsparender.

Die Auswertung eines Eichchromatogramms als Beispiel geht nun so vor sich, daß zunächst die Fläche des Norleucin-peaks abgefahren wird. Vorher ist dazu eine genaue Basislinienbestimmung Voraussetzung. Den gefundenen Wert gibt man ein (Knopf für Internal Standard) und fährt jetzt die einzelnen Aminosäurengipfel ab.

Die gefundenen Werte für die 17 Aminosäuren stellen die Color-Factors (Eichfaktoren) dar. Jeder beliebige peak eines unbekannten Serumchromatogramms kann jetzt mit Hilfe des entsprechenden Color-Factors berechnet werden. So erhält man Norleucinäquivalente als Zahlenwerte. Ein einfaches Beispiel soll das verdeutlichen:

Man nimmt aus einem Eichchromatogramm eine Aminosäure, z. B. Arginin, heraus. Die Auswertung in Kurzform sieht dann folgendermaßen aus:

$$\frac{\text{Norleucinwert des Eichchromatogramms}}{\text{gefundenen Wert für Arginin}} = \text{Color Factor}$$

$$\text{oder als Zahlenwert z. B. } \frac{1360}{1600} = 0,850.$$

Diesen Zahlenwert gibt man in den Integrator ein. Man erhält n-Werte aus der Anzahl der Eichchromatogramme für eine bestimmte Aminosäure. Der daraus errechnete Mittelwert stellt dann den gültigen Eichfaktor (Color Factor) für die jeweilige gleiche Aminosäure irgendeines Chromatogramms dar.

## VI. Statistische Sicherung

Es wurden von den errechneten Norleucinäquivalenten der einzelnen Aminosäuren für die jeweiligen Entnahmetage Mittelwerte und Streuung bestimmt. Die Signifikanzberechnung wurde nach dem Wilcoxon-Test für Paardifferenzen vorgenommen (GEIGY, Wiss. Tabellen, 1968, S. 128). Ein statistisch signifikanter Unterschied wurde dann angenommen, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit unter 5% lag. Anhand des Wilcoxon-Tests wurden jeweils die einzelnen Werte vor der Radiogoldgabe mit den Werten am 1., 2., 3., 4. und 7. Tag nach der Instillation verglichen. Außerdem führten wir noch eine Signifikanzberechnung zwischen den Werten des 2. und 4., 2. und 7., sowie des 4. und 7. Tages durch.

### Ergebnisse

Folgende Aminosäuren, die in dieser Reihenfolge auch in den Eichchromatogrammen erscheinen, konnten aus dem aufbereiteten Serum gewonnen werden:

| <u>Reihenfolge</u> | <u>Aminosäuren</u> | <u>Abkürzung</u> | <u>Zeitpunkt des Auftretens in Stunden</u> |
|--------------------|--------------------|------------------|--------------------------------------------|
| 1.                 | Asparaginsäure     | Asp.             | 2,75                                       |
| 2.                 | Threonin           | Thre.            | 3,0                                        |
| 3.                 | Serin              | Ser.             | 3,0                                        |
| 4.                 | Glutaminsäure      | Glu.             | 3,5                                        |
| 5.                 | Prolin             | Pro.             | 3,75                                       |
| 6.                 | Glycin             | Gly.             | 4,5                                        |
| 7.                 | Alanin             | Ala.             | 4,75                                       |
| 8.                 | Cystin             | Cys.             | 7,5                                        |
| 9.                 | Methionin          | Meth.            | 8,5                                        |
| 10.                | Valin              | Val.             | 6,0                                        |
| 11.                | Isoleucin          | Isoleu.          | 9,0                                        |
| 12.                | Leucin             | Leu.             | 9,5                                        |

|      |              |         |       |                      |
|------|--------------|---------|-------|----------------------|
| (13. | Norleucin    | Norleu. | 10,5  | Interner<br>Standard |
| 14.  | Tyrosin      | Tyr.    | 10,5  |                      |
| 15.  | Phenylalanin | Phe.    | 10,75 |                      |
| 16.  | Lysin        | Lys.    | 13,5  |                      |
| 17.  | Histidin     | His.    | 14,0  |                      |
| 18.  | Arginin      | Arg.    | 18,5  |                      |

---

# Eichchromatogramme

|         | <u>Nr. 1</u> | <u>Nr. 2</u> | <u>Nr. 3</u> | <u>Nr. 4</u> | <u><math>\bar{X}</math></u> | <u>S</u> | <u>2S</u> |
|---------|--------------|--------------|--------------|--------------|-----------------------------|----------|-----------|
| Asp.    | 0,893        | 0,830        | 0,893        | 0,856        | 0,873                       | 0,028    | 0,057     |
| Thre.   | 0,886        | 0,870        | 0,900        | 0,910        | 0,891                       | 0,017    | 0,034     |
| Ser.    | 0,735        | 0,705        | 0,823        | 0,766        | 0,757                       | 0,050    | 0,100     |
| Glu.    | 0,833        | 0,812        | 0,843        | 0,819        | 0,826                       | 0,013    | 0,027     |
| Pro.    | 0,831        | 0,794        | 0,879        | 0,803        | 0,826                       | 0,038    | 0,076     |
| Gly.    | 0,722        | 0,667        | 0,806        | 0,735        | 0,732                       | 0,057    | 0,115     |
| Ala.    | 0,830        | 0,774        | 0,831        | 0,803        | 0,809                       | 0,026    | 0,053     |
| Cys.    | 0,852        | 0,830        | 0,845        | 0,868        | 0,848                       | 0,015    | 0,031     |
| Meth.   | 0,830        | 0,823        | 0,786        | 0,825        | 0,816                       | 0,020    | 0,040     |
| Val.    | 0,848        | 0,834        | 0,849        | 0,863        | 0,848                       | 0,011    | 0,023     |
| Isoleu. | 0,983        | 0,961        | 1,007        | 0,999        | 0,987                       | 0,020    | 0,040     |
| Leu.    | 0,806        | 0,773        | 0,801        | 0,802        | 0,795                       | 0,015    | 0,030     |
| Tyr.    | 0,808        | 0,757        | 0,812        | 0,820        | 0,799                       | 0,028    | 0,057     |
| Phe.    | 0,801        | 0,751        | 0,805        | 0,819        | 0,794                       | 0,029    | 0,059     |
| Lys.    | 0,919        | 0,796        | 1,036        | 0,890        | 0,910                       | 0,098    | 0,147     |
| His.    | 0,802        | 0,729        | 0,803        | 0,800        | 0,783                       | 0,036    | 0,072     |
| Arg.    | 0,776        | --           | 0,774        | 0,776        | 0,775                       | 0,001    | 0,002     |

$\bar{X}$  = Mittelwert

S = Streubreite

2S = 2 Streubreiten

Insgesamt wurden 76 Serumchromatogramme erstellt, davon 57 von Patientinnen mit Radiogold-Instillation und 19 von Patientinnen mit Radium-Einlage, deren Ergebnisse zum Vergleich herangezogen werden sollen.

Zusammenfassend kann man feststellen, daß beim größten Teil der untersuchten Aminosäuren am 4. Tag nach Radiogoldgabe ein signifikanter Anstieg gegenüber dem Wert des Tages vor der Radiogold-Instillation eintritt. Der zu beobachtende Abfall vom 4. bis 6. Tag post instillationem ließ sich statistisch nicht sichern. Der darauf folgende erneute Anstieg der freien Aminosäuren im Serum wird durch die statistisch signifikante Erhöhung einiger Aminosäuren am 7. Tag nach Radiogoldgabe dokumentiert.

Wir können somit im wesentlichen die Untersuchungen von SCHWARZ (1968) bestätigen, der gesunden weiblichen Kaninchen Radiogold in Dosen von 2 mC/Kg Körpergewicht in die freie Bauchhöhle instillierte. Darüberhinaus fanden wir bei einem großen Teil (11 von 17) der freien Aminosäuren einen signifikanten Anstieg am 2. Tag nach der Radiogoldgabe, verglichen mit dem Wert vor der Instillation von <sup>198</sup>AU.

In Tabelle XX sind zusammenfassend die signifikanten Unterschiede der errechneten Werte aufgezeigt:

|         | 1. | 2. | 3. | 4. | 7. |
|---------|----|----|----|----|----|
| Asp.    | -  | -  | -  | -  | -  |
| Thre.   | -  | +  | +  | +  | +  |
| Ser.    | -  | +  | -  | -  | -  |
| Glu.    | -  | -  | -  | +  | -  |
| Pro.    | -  | -  | -  | -  | -  |
| Gly.    | -  | -  | -  | +  | -  |
| Ala.    | -  | -  | -  | +  | -  |
| Cys.    | -  | +  | -  | +  | +  |
| Meth.   | -  | +  | -  | +  | -  |
| Val.    | -  | +  | +  | -  | -  |
| Isoleu. | -  | +  | -  | +  | -  |
| Leu.    | +  | +  | +  | +  | -  |
| Tyr.    | -  | +  | +  | +  | +  |
| Phe.    | +  | +  | -  | +  | +  |
| Lys.    | -  | -  | -  | +  | -  |
| His.    | -  | +  | -  | +  | -  |
| Arg.    | -  | +  | -  | +  | -  |

Vergleich der Werte nach Radiogoldgabe  
mit den Werten vor der Instillation

- = kein sign. Anstieg  
+ = signifik. Anstieg

Als weitere Dokumentation über den Konzentrationsanstieg der freien Aminosäuren im Serum nach Radiogold-Instillation wurden die Mittelwerte der molaren Konzentrationen der jeweiligen Entnahmetage summiert. Wir stellten fest, daß die Summe für jeden Tag nach der Radiogoldgabe größer ist als am Tag vor der intraperitonealen  $^{198}\text{Au}$ -Instillation. Siehe Abb. 3.

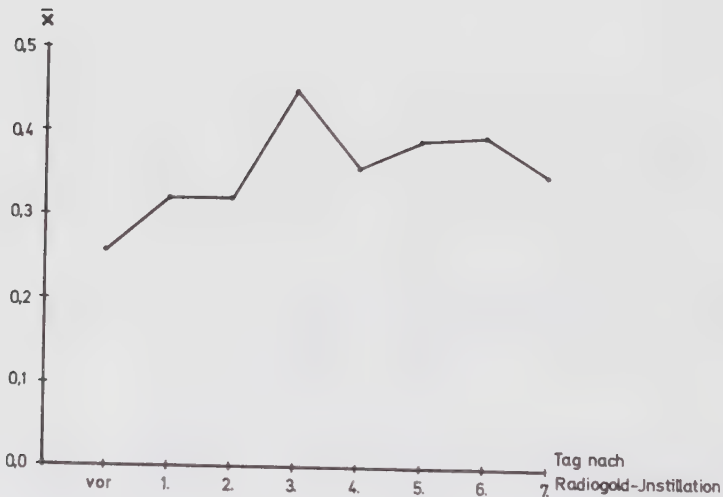


Abb. 3: Mittelwerte der molaren Konzentrationen  
(Summe der Mittelwerte aller analysierten  
Aminosäuren)

|      | vor   | 1.    | 2.    | 3.    | 4.    | 5.    | 6.    | 7.    | Tag nach 198AU-<br>Installation |
|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|---------------------------------|
| 1    | 0,050 | 0,036 | 0,040 | 0,051 | 0,041 | 0,042 | ---   | 0,039 |                                 |
| 2    | 0,072 | 0,074 | 0,065 | 0,064 | ---   | ---   | ---   | 0,057 |                                 |
| 3    | 0,089 | 0,095 | 0,087 | 0,079 | 0,103 | 0,086 | 0,080 | 0,054 |                                 |
| 4    | 0,048 | 0,055 | 0,057 | 0,104 | ---   | ---   | 0,070 | 0,077 |                                 |
| 5    | 0,060 | 0,034 | 0,050 | 0,047 | 0,035 | 0,024 | 0,039 | 0,068 |                                 |
| 6    | 0,083 | ---   | 0,074 | ---   | 0,051 | ---   | ---   | 0,098 |                                 |
| 7    | 0,043 | ---   | 0,050 | ---   | 0,041 | ---   | ---   | 0,108 |                                 |
| 8    | 0,049 | ---   | 0,050 | ---   | 0,063 | ---   | ---   | 0,060 |                                 |
| 9    | 0,055 | ---   | 0,075 | ---   | 0,110 | ---   | ---   | 0,040 |                                 |
| 10   | 0,025 | ---   | 0,047 | ---   | 0,042 | ---   | ---   | 0,050 |                                 |
| X̄ = | 0,057 | 0,058 | 0,059 | 0,069 | 0,060 | 0,050 | 0,063 | 0,065 |                                 |
| S =  | 0,019 | 0,025 | 0,015 | 0,023 | 0,029 | 0,031 | 0,021 | 0,023 |                                 |

Keine signifikanten Veränderungen nach Radiogold-Installation  
(bezogen auf den Wert vor 198AU-Installation)

Keine signifikanten Veränderungen nach Radiogold-Instillation (bezogen auf den Wert vor 1980 AU-Instillation)

|   | vor   | 1.  | 2.    | 3.    | 4.    | 5.  | 6.  | 7.    | Tag nach Radium-<br>einlage |
|---|-------|-----|-------|-------|-------|-----|-----|-------|-----------------------------|
| 1 | 0,026 | --- | 0,050 | 0,078 | 0,059 | --- | --- | 0,114 |                             |
| 2 | 0,056 | --- | 0,176 | 0,055 | 0,065 | --- | --- | 0,086 |                             |
| 3 | 0,050 | --- | 0,045 | ---   | 0,054 | --- | --- | 0,123 |                             |
| 4 | 0,190 | --- | 0,122 | 0,160 | 0,094 | --- | --- | 0,580 |                             |
| 5 | 0,080 | --- | 0,098 | 0,097 | 0,068 | --- | --- | 0,225 |                             |
| 6 | 0,074 | --- | 0,062 | 0,055 | 0,017 | --- | --- | 0,236 |                             |

$$\bar{X} = \text{Mittelwert}$$

S = Standardabweichung

Tabelle III - Aminosäurenkonzentration im Serum  $10^{-1}$  mol/ml

# Threonin

Reihenfolge  
der Pat. nach  
Tabelle I

Tag nach 198 AU-  
Instillation

vor 1. 2. 3. 4. 5. 6. 7.

|           |       |       |       |       |       |       |       |       |
|-----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 1         | 0,203 | 0,127 | 0,215 | 0,218 | 0,150 | 0,148 | 0,151 | 0,151 |
| 2         | 0,162 | 0,254 | 0,213 | 0,202 | ---   | ---   | ---   | 0,244 |
| 3         | 0,209 | 0,248 | 0,206 | 0,257 | 0,290 | 0,289 | 0,227 | 0,196 |
| 4         | 0,146 | 0,139 | 0,337 | 0,269 | ---   | ---   | ---   | 0,246 |
| 5         | 0,174 | 0,189 | 0,276 | 0,355 | 0,292 | 0,192 | 0,214 | 0,241 |
| 6         | 0,074 | ---   | 0,078 | ---   | 0,290 | ---   | ---   | 0,186 |
| 7         | 0,165 | ---   | 0,168 | ---   | 0,150 | ---   | ---   | 0,536 |
| 8         | 0,123 | ---   | 0,156 | ---   | 0,276 | ---   | ---   | 0,100 |
| 9         | 0,087 | ---   | 0,210 | ---   | 0,250 | ---   | ---   | 0,138 |
| 10        | 0,056 | ---   | 0,129 | ---   | 0,098 | ---   | ---   | ---   |
| $\bar{X}$ | 0,139 | 0,191 | 0,198 | 0,260 | 0,224 | 0,176 | 0,197 | 0,226 |
| S         | 0,053 | 0,059 | 0,072 | 0,059 | 0,078 | 0,024 | 0,040 | 0,126 |

Es fand sich eine signifikante Erhöhung am 2., 3., 4. und 7. Tag nach Instillation mit Radiogold (bezogen auf den Wert vor 198 AU-Instillation)

Tag nach Radium-  
einlage

vor 1. 2. 3. 4. 5. 6. 7.

|           |       |     |       |       |       |     |     |       |
|-----------|-------|-----|-------|-------|-------|-----|-----|-------|
| 1         | 0,197 | --- | 0,233 | 0,243 | 0,239 | --- | --- | 0,328 |
| 2         | 0,143 | --- | 0,194 | 0,270 | 0,219 | --- | --- | 0,250 |
| 3         | 0,106 | --- | 0,110 | ---   | 0,223 | --- | --- | 0,159 |
| 4         | 0,165 | --- | 0,175 | 0,240 | 0,242 | --- | --- | 0,700 |
| $\bar{X}$ | 0,152 | --- | 0,178 | 0,251 | 0,230 | --- | --- | 0,359 |
| S         | 0,038 | --- | 0,051 | 0,016 | 0,011 | --- | --- | 0,237 |

$\bar{X}$  = Mittelwert

S = Standardabweichung

Tabelle IV - Aminosäurenkonzentration im Serum  $10^{-1} \mu$  mol/ml

Reihenfolge  
der Pat. nach  
Tabelle I

Tag nach <sup>198</sup>AU-  
Instillation

7.

6.

5.

4.

3.

2.

1.

vor

0,212

0,294

0,225

0,328

0,406

0,437

0,248

0,073

0,074

0,357

0,265

0,125

---

---

0,228

0,229

0,263

0,402

0,297

0,368

0,269

0,261

0,216

0,432

0,220

0,314

0,325

0,255

0,083

0,110

0,086

0,098

0,094

0,064

0,067

0,179

0,114

0,212

0,294

0,225

0,328

0,406

0,437

0,248

0,073

0,074

0,357

0,265

0,125

---

---

0,228

0,229

0,263

0,402

0,297

0,368

0,269

0,261

0,216

0,432

0,220

0,314

0,325

0,255

0,083

0,110

0,086

0,098

0,094

0,064

0,067

0,179

0,114

0,212

0,294

0,225

0,328

0,406

0,437

0,248

0,073

0,074

0,357

0,265

0,125

---

---

0,228

0,229

0,263

0,402

0,297

0,368

0,269

0,261

0,216

0,432

0,220

0,314

0,325

0,255

0,083

0,110

0,086

0,098

0,094

0,064

0,067

0,179

0,114

0,212

0,294

0,225

0,328

0,406

0,437

0,248

0,073

0,074

0,357

0,265

0,125

---

---

0,228

0,229

0,263

0,402

0,297

0,368

0,269

0,261

0,216

0,432

0,220

0,314

0,325

0,255

0,083

0,110

0,086

0,098

0,094

0,064

0,067

0,179

0,114

0,212

0,294

0,225

0,328

0,406

0,437

0,248

0,073

0,074

0,357

0,265

0,125

---

---

0,228

0,229

0,263

0,402

0,297

0,368

0,269

0,261

0,216

0,432

0,220

0,314

0,325

0,255

0,083

0,110

0,086

0,098

0,094

0,064

0,067

0,179

0,114

0,212

0,294

0,225

0,328

0,406

0,437

0,248

0,073

0,074

0,357

0,265

0,125

---

---

0,228

0,229

0,263

0,402

0,297

0,368

0,269

0,261

0,216

0,432

0,220

0,314

0,325

0,255

0,083

0,110

0,086

0,098

0,094

0,064

0,067

0,179

0,114

0,212

0,294

0,225

0,328

0,406

0,437

0,248

0,073

0,074

0,357

0,265

0,125

---

---

0,228

0,229

0,263

0,402

0,297

0,368

0,269

0,261

0,216

0,432

0,220

0,314

0,325

0,255

0,083

0,110

0,086

0,098

0,094

0,064

0,067

0,179

0,114

0,212

0,294

0,225

0,328

0,406

0,437

0,248

0,073

0,074

0,357

0,265

0,125

---

---

0,228

0,229

0,263

0,402

0,297

0,368

0,269

0,261

0,216

0,432

0,220

0,314

0,325

# Glutaminsäure

Reihenfolge  
der Pat. nach  
Tabelle I

Tag nach  $^{198}\text{Au}$ -  
Instillation

7.

6.

5.

4.

3.

2.

1.

vor

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

$\bar{X}$  =

S =

Signifikanter Anstieg am 4. Tag nach Radiogold-Instillation  
(verglichen mit dem Wert vor  $^{198}\text{Au}$ -Instillation)

vor

1.

2.

3.

4.

5.

6.

7.

Tag nach Radium-  
einlage

1

2

3

4

$\bar{X}$  =

S =

$\bar{X}$  = Mittelwert

S = Standardabweichung

Tabelle VI - Aminosäurenkonzentration im Serum  $10^{-1} \mu\text{mol/ml}$

# Prolin

Reihenfolge  
der Pat. nach  
Tabelle I

Tag nach 198 AU-  
Instillation

| vor         | 1.    | 2.    | 3.    | 4.    | 5.    | 6.    | 7.    |
|-------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 1           | 0,476 | 0,233 | 0,426 | 0,490 | 0,560 | ---   | 0,406 |
| 2           | 0,735 | 0,357 | 0,520 | 0,353 | ---   | ---   | 0,593 |
| 3           | 0,357 | 0,456 | 0,520 | 0,350 | 0,440 | ---   | 0,433 |
| 4           | 0,120 | 0,159 | 0,607 | 0,618 | 0,452 | 0,553 | 0,488 |
| 5           | 0,350 | 0,342 | 0,496 | 0,440 | 0,289 | 0,485 | 0,501 |
| 6           | 0,100 | ---   | 0,080 | ---   | ---   | 0,717 | ---   |
| 7           | 0,064 | ---   | 0,045 | ---   | ---   | ---   | 0,132 |
| 8           | ---   | ---   | 0,066 | ---   | ---   | ---   | 0,074 |
| 9           | 0,105 | ---   | 0,063 | ---   | ---   | ---   | 0,078 |
| 10          | 0,050 | ---   | 0,070 | ---   | ---   | ---   | 0,080 |
| $\bar{X}$ = | 0,225 | 0,257 | 0,289 | 0,450 | 0,241 | 0,584 | 0,309 |
| S =         | 0,225 | 0,163 | 0,240 | 0,111 | 0,196 | 0,119 | 0,214 |

Keine signifikanten Veränderungen nach Radiogold-Instillation  
(verglichen mit dem Wert vor 198 AU-Instillation.)

Tag nach Radium-  
einlage

| vor         | 1.    | 2.  | 3.    | 4.    | 5.    | 6.  | 7.    |
|-------------|-------|-----|-------|-------|-------|-----|-------|
| 1           | 0,074 | --- | 0,158 | 0,272 | 0,100 | --- | 0,134 |
| 2           | 0,174 | --- | 0,120 | 0,404 | 0,249 | --- | 0,547 |
| 3           | ---   | --- | 0,069 | ---   | 0,136 | --- | 0,184 |
| 4           | 0,198 | --- | 0,247 | 0,234 | 0,181 | --- | 0,800 |
| $\bar{X}$ = | 0,123 | --- | 0,148 | 0,303 | 0,166 | --- | 0,416 |
| S =         | 0,073 | --- | 0,075 | 0,089 | 0,064 | --- | 0,315 |

$\bar{X}$  = Mittelwert

S = Standardabweichung

Tabelle VII - Aminosäurenkonzentration im Serum  $10^{-1} \mu$  mol/ml

Glycin

Reihenfolge  
der Pat. nach  
Tabelle I

Tag nach  
Instillation

|             | vor   | 1.    | 2.    | 3.    | 4.    | 5.    | 6.    | 7.    |
|-------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 1           | 0,314 | 0,226 | 0,247 | 0,333 | 0,239 | 0,261 | ---   | 0,238 |
| 2           | 0,379 | 0,420 | 0,339 | 0,364 | ---   | ---   | ---   | 0,356 |
| 3           | 0,351 | 0,355 | 0,286 | 0,320 | 0,387 | 0,336 | 0,339 | 0,250 |
| 4           | 0,348 | 0,310 | 0,457 | 0,422 | 0,366 | 0,386 | 0,422 | 0,389 |
| 5           | 0,358 | 0,304 | 0,431 | 0,538 | 0,497 | 0,257 | 0,221 | 0,406 |
| 6           | 0,095 | ---   | 0,098 | ---   | 0,290 | ---   | ---   | 0,399 |
| 7           | 0,280 | ---   | 0,220 | ---   | 0,249 | ---   | ---   | 0,483 |
| 8           | 0,293 | ---   | 0,336 | ---   | 0,517 | ---   | ---   | 0,115 |
| 9           | 0,076 | ---   | 0,256 | ---   | 0,253 | ---   | ---   | 0,091 |
| 10          | 0,195 | ---   | 0,340 | ---   | 0,226 | ---   | ---   | 0,323 |
| $\bar{X}$ = | 0,268 | 0,323 | 0,301 | 0,395 | 0,336 | 0,310 | 0,327 | 0,305 |
| S =         | 0,109 | 0,071 | 0,104 | 0,088 | 0,111 | 0,062 | 0,101 | 0,129 |

Signifikanter Anstieg am 4. Tag nach Radiogold-Instillation  
(verglichen mit dem Wert vor 190AU-Instillation)

Tag nach Radium-  
einlage

|             | vor   | 1.  | 2.    | 3.    | 4.    | 5.  | 6.  | 7.    |
|-------------|-------|-----|-------|-------|-------|-----|-----|-------|
| 1           | 0,594 | --- | 0,782 | 0,708 | 0,658 | --- | --- | 1,086 |
| 2           | 0,354 | --- | 0,406 | 0,480 | 0,410 | --- | --- | 0,506 |
| 3           | 0,507 | --- | 0,304 | ---   | 0,594 | --- | --- | 0,695 |
| 4           | 0,519 | --- | 0,362 | 0,547 | 0,362 | --- | --- | 1,000 |
| $\bar{X}$ = | 0,493 | --- | 0,463 | 0,578 | 0,506 | --- | --- | 0,821 |
| S =         | 0,100 | --- | 0,216 | 0,117 | 0,142 | --- | --- | 0,269 |

$\bar{X}$  = Mittelwert

S = Standardabweichung

Tabelle VIII - Aminosäurenkonzentration im Serum  $10^{-1}$   $\mu$  mol/ml

# Alanin

Reihenfolge  
der Pat. nach  
Tabelle I

|           | vor   | 1.    | 2.    | 3.    | 4.    | 5.    | 6.    | 7.    | Tag nach <sup>198</sup> AU-<br>Instillation |
|-----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|---------------------------------------------|
| 1         | 0,462 | 0,318 | 0,436 | 0,538 | 0,417 | 0,402 | ---   | 0,412 |                                             |
| 2         | 0,737 | 0,550 | 0,481 | 0,487 | ---   | ---   | ---   | 0,435 |                                             |
| 3         | 0,410 | 0,396 | 0,337 | 0,457 | 0,490 | 0,501 | 0,570 | 0,485 |                                             |
| 4         | 0,325 | 0,309 | 0,610 | 0,607 | 0,540 | 0,452 | 0,478 | 0,497 |                                             |
| 5         | 0,500 | 0,564 | 0,603 | 0,776 | 0,623 | 0,520 | 0,445 | 0,656 |                                             |
| 6         | 0,147 | ---   | 0,056 | ---   | 0,341 | ---   | ---   | 0,430 |                                             |
| 7         | 0,289 | ---   | 0,201 | ---   | 0,265 | ---   | ---   | 0,667 |                                             |
| 8         | 0,242 | ---   | 0,292 | ---   | 0,421 | ---   | ---   | 0,127 |                                             |
| 9         | 0,143 | ---   | 0,400 | ---   | 0,503 | ---   | ---   | 0,195 |                                             |
| 10        | 0,152 | ---   | 0,204 | ---   | 0,254 | ---   | ---   | 0,342 |                                             |
| $\bar{X}$ | 0,340 | 0,427 | 0,362 | 0,573 | 0,428 | 0,468 | 0,497 | 0,424 |                                             |
| S         | 0,190 | 0,123 | 0,180 | 0,126 | 0,124 | 0,052 | 0,064 | 0,173 |                                             |

Signifikanter Anstieg am 4. Tag nach Radiogold-Instillation  
(verglichen mit dem Wert vor <sup>198</sup>AU-Instillation)

|           | vor   | 1.  | 2.    | 3.    | 4.    | 5.  | 6.  | 7.    | Tag nach Radium-<br>einlage |
|-----------|-------|-----|-------|-------|-------|-----|-----|-------|-----------------------------|
| 1         | 0,570 | --- | 1,051 | 0,843 | 0,799 | --- | --- | 0,897 |                             |
| 2         | 0,544 | --- | 0,666 | 0,944 | 0,633 | --- | --- | 0,836 |                             |
| 3         | 0,477 | --- | 0,338 | ---   | 0,540 | --- | --- | 0,584 |                             |
| 4         | 0,877 | --- | 0,943 | 1,116 | 0,782 | --- | --- | 1,350 |                             |
| $\bar{X}$ | 0,617 | --- | 0,749 | 0,967 | 0,688 | --- | --- | 0,916 |                             |
| S         | 0,177 | --- | 0,318 | 0,138 | 0,123 | --- | --- | 0,319 |                             |

$\bar{X}$  = Mittelwert

S = Standardabweichung

Tabelle IX - Aminosäurenkonzentration im Serum  $10^{-1}$   $\mu$  mol/ml

Cystin

Reihenfolge  
der Pat. nach  
Tabelle I

Tag nach <sup>198</sup>AU-  
Instillation

7.

6.

5.

4.

3.

2.

1.

vor

|           |       |       |       |       |       |       |       |       |
|-----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 1         | 0,352 | 0,366 | 0,464 | 0,366 | 0,337 | 0,320 | ---   | 0,348 |
| 2         | 0,245 | 0,272 | 0,260 | 0,232 | ---   | ---   | ---   | 0,276 |
| 3         | 0,351 | 0,520 | 0,414 | 0,353 | 0,353 | 0,358 | 0,337 | 0,357 |
| 4         | 0,240 | 0,332 | 0,444 | 0,427 | 0,349 | 0,311 | 0,495 | 0,396 |
| 5         | 0,325 | 0,294 | 0,374 | 0,384 | 0,322 | 0,319 | 0,224 | 0,299 |
| 6         | 0,073 | ---   | 0,100 | ---   | 0,342 | ---   | ---   | 0,190 |
| 7         | 0,200 | ---   | 0,143 | ---   | 0,205 | ---   | ---   | 0,649 |
| 8         | 0,224 | ---   | 0,283 | ---   | 0,369 | ---   | ---   | 0,193 |
| 9         | 0,057 | ---   | 0,334 | ---   | 0,338 | ---   | ---   | 0,094 |
| 10        | 0,083 | ---   | 0,137 | ---   | 0,169 | ---   | ---   | 0,181 |
| $\bar{X}$ | 0,215 | 0,356 | 0,295 | 0,352 | 0,309 | 0,327 | 0,352 | 0,298 |
| S         | 0,112 | 0,098 | 0,133 | 0,072 | 0,071 | 0,021 | 0,136 | 0,155 |

Signifikanter Anstieg am 2., 4. und 7. Tag nach Radiogold-Instillation (verglichen mit dem Wert vor <sup>198</sup>AU-Instillation)

Tag nach Radium-  
einlage

7.

6.

5.

4.

3.

2.

1.

vor

|           |       |     |       |       |       |     |     |       |
|-----------|-------|-----|-------|-------|-------|-----|-----|-------|
| 1         | 0,343 | --- | 0,465 | 0,343 | 0,290 | --- | --- | 0,552 |
| 2         | 0,453 | --- | 0,468 | 0,603 | 0,477 | --- | --- | 0,655 |
| 3         | 0,274 | --- | 0,343 | ---   | 0,631 | --- | --- | 0,871 |
| 4         | 0,480 | --- | 0,530 | 0,630 | 0,546 | --- | --- | 1,206 |
| $\bar{X}$ | 0,387 | --- | 0,451 | 0,525 | 0,486 | --- | --- | 0,821 |
| S         | 0,096 | --- | 0,078 | 0,158 | 0,158 | --- | --- | 0,289 |

$\bar{X}$  = Mittelwert

S = Standardabweichung

Tabelle X - Aminosäurenkonzentration im Serum  $10^{-1} \mu$  mol/ml

# Nethionin

Reihenfolge  
der Pat. nach  
Tabelle I

|           | vor   | 1.    | 2.    | 3.    | 4.    | 5.    | 6.    | 7.    | Tag nach 198AU-<br>Instillation |
|-----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|---------------------------------|
| 1         | 0,136 | 0,074 | 0,153 | 0,128 | 0,109 | 0,106 | ---   | 0,119 |                                 |
| 2         | 0,131 | 0,117 | 0,124 | 0,099 | ---   | ---   | ---   | 0,108 |                                 |
| 3         | 0,115 | 0,101 | 0,120 | 0,127 | 0,096 | 0,109 | 0,096 | 0,079 |                                 |
| 4         | 0,064 | 0,086 | 0,135 | 0,088 | 0,106 | 0,097 | 0,121 | 0,104 |                                 |
| 5         | 0,159 | 0,180 | 0,172 | 0,198 | 0,189 | 0,203 | 0,145 | 0,135 |                                 |
| 6         | 0,036 | ---   | 0,047 | ---   | 0,095 | ---   | ---   | 0,051 |                                 |
| 7         | 0,048 | ---   | 0,038 | ---   | 0,040 | ---   | ---   | 0,070 |                                 |
| 8         | 0,026 | ---   | 0,047 | ---   | 0,060 | ---   | ---   | 0,053 |                                 |
| 9         | 0,013 | ---   | 0,039 | ---   | 0,040 | ---   | ---   | 0,008 |                                 |
| 10        | 0,016 | ---   | 0,044 | ---   | 0,046 | ---   | ---   | 0,053 |                                 |
| $\bar{X}$ | 0,074 | 0,111 | 0,091 | 0,128 | 0,086 | 0,128 | 0,120 | 0,078 |                                 |
| S         | 0,055 | 0,041 | 0,053 | 0,042 | 0,047 | 0,049 | 0,024 | 0,038 |                                 |

Signifikanter Anstieg am 2. und 4. Tag nach Radiogold-  
Instillation (verglichen mit dem Wert vor 198AU-Instillation)

|           | vor   | 1.  | 2.    | 3.    | 4.    | 5.  | 6.  | 7.    | Tag nach Radium-<br>einlage |
|-----------|-------|-----|-------|-------|-------|-----|-----|-------|-----------------------------|
| 1         | ---   | --- | 0,058 | 0,051 | 0,069 | --- | --- | 0,009 |                             |
| 2         | 0,010 | --- | 0,024 | 0,010 | 0,062 | --- | --- | 0,061 |                             |
| 3         | 0,025 | --- | 0,009 | ---   | 0,039 | --- | --- | 0,110 |                             |
| 4         | 0,171 | --- | 0,174 | 0,225 | 0,155 | --- | --- | 0,556 |                             |
| $\bar{X}$ | 0,053 | --- | 0,066 | 0,095 | 0,081 | --- | --- | 0,184 |                             |
| S         | 0,078 | --- | 0,074 | 0,144 | 0,050 | --- | --- | 0,251 |                             |

$\bar{X}$  = Mittelwert

S = Standardabweichung

Tabelle XI - Aminosäurenkonzentration im Serum  $10^{-1}$   $\mu$  mol/ml

Reihenfolge  
der Pat. nach  
Tabelle I

|           | vor   | 1.    | 2.    | 3.    | 4.    | 5.    | 6.    | 7.    | Tag nach 198 AU-<br>Instillation |
|-----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|----------------------------------|
| 1         | 0,046 | 0,033 | 0,057 | 0,052 | 0,046 | 0,028 | ---   | 0,051 |                                  |
| 2         | 0,025 | 0,032 | 0,035 | 0,030 | ---   | ---   | ---   | 0,019 |                                  |
| 3         | 0,035 | 0,056 | 0,059 | 0,047 | 0,038 | 0,042 | 0,036 | 0,039 |                                  |
| 4         | 0,021 | 0,024 | 0,073 | 0,070 | 0,043 | 0,042 | 0,066 | 0,055 |                                  |
| 5         | 0,035 | 0,039 | 0,051 | 0,078 | 0,075 | 0,059 | 0,014 | 0,020 |                                  |
| 6         | 0,065 | ---   | ---   | ---   | 0,026 | ---   | ---   | 0,028 |                                  |
| 7         | ---   | ---   | ---   | ---   | ---   | ---   | ---   | ---   |                                  |
| 8         | 0,016 | ---   | 0,024 | ---   | 0,060 | ---   | ---   | 0,053 |                                  |
| 9         | 0,000 | ---   | 0,019 | ---   | 0,022 | ---   | ---   | ---   |                                  |
| 10        | 0,000 | ---   | 0,000 | ---   | 0,009 | ---   | ---   | 0,000 |                                  |
| $\bar{X}$ | 0,024 | 0,036 | 0,031 | 0,055 | 0,035 | 0,042 | 0,038 | 0,033 |                                  |
| S         | 0,021 | 0,011 | 0,027 | 0,019 | 0,023 | 0,012 | 0,026 | 0,019 |                                  |

Signifikanter Anstieg am 2. und 3. Tag nach Radiogold-  
Instillation (verlichen mit dem Wert vor 198AU-Instillation)

|           | vor   | 1.  | 2.    | 3.    | 4.    | 5.  | 6.  | 7.    | Tag nach Radium-<br>einlage |
|-----------|-------|-----|-------|-------|-------|-----|-----|-------|-----------------------------|
| 1         | 0,034 | --- | 0,050 | 0,053 | 0,031 | --- | --- | 0,060 |                             |
| 2         | 0,000 | --- | 0,066 | 0,000 | 0,040 | --- | --- | 0,060 |                             |
| 3         | 0,048 | --- | 0,035 | ---   | 0,048 | --- | --- | 0,054 |                             |
| 4         | 0,071 | --- | 0,064 | 0,091 | 0,062 | --- | --- | 0,557 |                             |
| $\bar{X}$ | 0,038 | --- | 0,053 | 0,048 | 0,045 | --- | --- | 0,182 |                             |
| S         | 0,029 | --- | 0,014 | 0,045 | 0,013 | --- | --- | 0,249 |                             |

 $\bar{X}$  = Mittelwert

S = Standardabweichung

Tabelle XII - Aminosäurenkonzentration im Serum  $10^{-1}$   $\mu$  mol/ml

Isoleucin

Reihenfolge  
der Pat. nach  
Tab. I

|             | vor   | 1.    | 2.    | 3.    | 4.    | 5.    | 6.    | 7.    | Tag nach 198 AU-<br>Instillation |
|-------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|----------------------------------|
| 1           | 0,116 | 0,104 | 0,174 | 0,154 | 0,123 | 0,116 | ---   | 0,171 |                                  |
| 2           | 0,151 | 0,117 | 0,108 | 0,086 | ---   | ---   | ---   | 0,122 |                                  |
| 3           | 0,146 | 0,248 | 0,216 | 0,186 | 0,170 | 0,187 | ---   | 0,158 |                                  |
| 4           | 0,094 | 0,174 | 0,217 | 0,179 | 0,156 | 0,144 | 0,144 | 0,197 |                                  |
| 5           | 0,144 | 0,148 | 0,180 | 0,199 | 0,181 | 0,161 | 0,098 | 0,147 |                                  |
| 6           | 0,100 | ---   | 0,085 | ---   | 0,132 | ---   | ---   | 0,053 |                                  |
| 7           | 0,118 | ---   | 0,090 | ---   | 0,100 | ---   | ---   | 0,297 |                                  |
| 8           | 0,080 | ---   | 0,213 | ---   | 0,180 | ---   | ---   | 0,111 |                                  |
| 9           | 0,048 | ---   | 0,116 | ---   | 0,119 | ---   | ---   | 0,062 |                                  |
| 10          | 0,039 | ---   | 0,071 | ---   | 0,086 | ---   | ---   | 0,080 |                                  |
| $\bar{X}$ = | 0,103 | 0,158 | 0,147 | 0,160 | 0,138 | 0,152 | 0,158 | 0,139 |                                  |
| S =         | 0,039 | 0,057 | 0,058 | 0,044 | 0,034 | 0,029 | 0,069 | 0,072 |                                  |

Signifikanter Anstieg am 2. und 4. Tag nach Radiogold-  
Instillation (verglichen mit dem Wert vor 198 AU-Instillation)

|             | vor   | 1.  | 2.    | 3.    | 4.    | 5.  | 6.  | 7.    | Tag nach Radium-<br>einlage |
|-------------|-------|-----|-------|-------|-------|-----|-----|-------|-----------------------------|
| 1           | 0,106 | --- | 0,212 | 0,197 | 0,136 | --- | --- | 0,224 |                             |
| 2           | 0,158 | --- | 0,292 | 0,212 | 0,238 | --- | --- | 0,288 |                             |
| 3           | 0,127 | --- | 0,202 | ---   | 0,275 | --- | --- | 0,526 |                             |
| 4           | 0,220 | --- | 0,276 | 0,300 | 0,287 | --- | --- | 1,174 |                             |
| $\bar{X}$ = | 0,152 | --- | 0,245 | 0,236 | 0,234 | --- | --- | 0,553 |                             |
| S =         | 0,049 | --- | 0,045 | 0,055 | 0,068 | --- | --- | 0,433 |                             |

$\bar{X}$  = Mittelwert

S = Standardabweichung

Tabelle XIII - Aminosäurenkonzentration im Serum  $10^{-1}$   $\mu$  mol/ml

# Leucin

Reihenfolge  
der Pat. nach  
Tabelle I

Tag nach  $^{198}\text{Au}$ -  
Instillation

|           | vor   | 1.    | 2.    | 3.    | 4.    | 5.    | 6.    | 7.    |
|-----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 1         | 0,223 | 0,242 | 0,315 | 0,280 | 0,241 | 0,226 | ---   | 0,320 |
| 2         | 0,128 | 0,171 | 0,176 | 0,134 | ---   | ---   | ---   | 0,187 |
| 3         | 0,224 | 0,377 | 0,291 | 0,257 | 0,248 | 0,258 | 0,189 | 0,205 |
| 4         | 0,145 | 0,271 | 0,255 | 0,313 | 0,247 | 0,202 | 0,348 | 0,279 |
| 5         | 0,207 | 0,225 | 0,309 | 0,353 | 0,376 | 0,329 | 0,129 | 0,182 |
| 6         | 0,093 | ---   | 0,096 | ---   | 0,258 | ---   | ---   | 0,146 |
| 7         | 0,162 | ---   | 0,150 | ---   | 0,148 | ---   | ---   | 0,450 |
| 8         | 0,203 | ---   | 0,349 | ---   | 0,352 | ---   | ---   | 0,142 |
| 9         | 0,060 | ---   | 0,230 | ---   | 0,213 | ---   | ---   | 0,069 |
| 10        | 0,062 | ---   | 0,100 | ---   | 0,137 | ---   | ---   | 0,155 |
| $\bar{X}$ | 0,150 | 0,257 | 0,227 | 0,267 | 0,246 | 0,243 | 0,222 | 0,213 |
| S         | 0,063 | 0,076 | 0,091 | 0,082 | 0,079 | 0,551 | 0,113 | 0,109 |

Signifikanter Anstieg am 1., 2., 3. und 4. Tag nach Radio-  
gold-Instillation (verglichen mit dem Wert vor  $^{198}\text{Au}$ -Instillation)

|           | vor   | 1.  | 2.    | 3.    | 4.    | 5.  | 6.  | 7.    |
|-----------|-------|-----|-------|-------|-------|-----|-----|-------|
| 1         | 0,247 | --- | 0,340 | 0,331 | 0,226 | --- | --- | 0,353 |
| 2         | 0,340 | --- | 0,506 | 0,490 | 0,368 | --- | --- | 0,477 |
| 3         | 0,283 | --- | 0,397 | ---   | 0,503 | --- | --- | 0,881 |
| 4         | 0,411 | --- | 0,496 | 0,496 | 0,416 | --- | --- | 1,045 |
| $\bar{X}$ | 0,320 | --- | 0,434 | 0,439 | 0,378 | --- | --- | 0,689 |
| S         | 0,071 | --- | 0,080 | 0,093 | 0,115 | --- | --- | 0,337 |

$\bar{X}$  = Mittelwert

S = Standardabweichung

Tabelle IVX - Aminosäurenkonzentration im Serum  $10^{-1} \mu\text{mol/ml}$

Tag nach Radium-  
einlage

# Tyrosin

Reihenfolge  
der Pat. nach  
Tabelle I

|     | vor   | 1.    | 2.    | 3.    | 4.    | 5.    | 6.    | 7.    | Tag nach 198 AU-<br>Instillation |
|-----|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|----------------------------------|
| 1   | 0,116 | 0,114 | 0,130 | 0,181 | 0,145 | 0,116 | ---   | 0,180 |                                  |
| 2   | 0,076 | 0,104 | 0,097 | 0,091 | ---   | ---   | ---   | 0,143 |                                  |
| 3   | 0,113 | 0,183 | 0,165 | 0,159 | 0,165 | 0,178 | 0,171 | 0,151 |                                  |
| 4   | 0,069 | 0,096 | 0,172 | 0,170 | 0,115 | 0,126 | 0,180 | 0,151 |                                  |
| 5   | 0,100 | 0,140 | 0,164 | 0,166 | 0,225 | 0,206 | 0,045 | 0,103 |                                  |
| 6   | 0,086 | ---   | 0,066 | ---   | 0,111 | ---   | ---   | 0,060 |                                  |
| 7   | 0,073 | ---   | 0,096 | ---   | 0,068 | ---   | ---   | 0,255 |                                  |
| 8   | 0,082 | ---   | 0,139 | ---   | 0,135 | ---   | ---   | 0,064 |                                  |
| 9   | 0,045 | ---   | 0,196 | ---   | 0,111 | ---   | ---   | 0,039 |                                  |
| 10  | 0,030 | ---   | 0,040 | ---   | 0,064 | ---   | ---   | 0,076 |                                  |
| X = | 0,079 | 0,127 | 0,126 | 0,153 | 0,126 | 0,156 | 0,132 | 0,122 |                                  |
| S = | 0,027 | 0,035 | 0,050 | 0,035 | 0,049 | 0,042 | 0,075 | 0,066 |                                  |

Signifikanter Anstieg am 2., 3., 4. und 7. Tag nach Radiogold-  
Instillation (verglichen mit dem Wert vor 198 AU-Instillation)

|     | vor   | 1.  | 2.    | 3.    | 4.    | 5.  | 6.  | 7.    | Tag nach Radium-<br>einlage |
|-----|-------|-----|-------|-------|-------|-----|-----|-------|-----------------------------|
| 1   | 0,100 | --- | 0,157 | 0,164 | 0,146 | --- | --- | 0,183 |                             |
| 2   | 0,082 | --- | 0,232 | 0,163 | 0,195 | --- | --- | 0,196 |                             |
| 3   | 0,121 | --- | 0,300 | ---   | 0,244 | --- | --- | 0,326 |                             |
| 4   | 0,176 | --- | 0,231 | 0,195 | 0,188 | --- | --- | 0,784 |                             |
| X = | 0,119 | --- | 0,230 | 0,174 | 0,193 | --- | --- | 0,372 |                             |
| S = | 0,040 | --- | 0,058 | 0,018 | 0,040 | --- | --- | 0,281 |                             |

X = Mittelwert

S = Standardabweichung

Tabelle XV - Aminosäurenkonzentration im Serum  $10^{-1}$  mol/ml

# Phenylalanin

Reihenfolge  
der Pat. nach  
Tabelle I

|             | vor   | 1.    | 2.    | 3.    | 4.    | 5.    | 6.    | 7.    | Tag nach 198AU-<br>Instillation |
|-------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|---------------------------------|
| 1           | 0,081 | 0,101 | 0,133 | 0,157 | 0,104 | 0,124 | ---   | 0,158 |                                 |
| 2           | 0,112 | 0,114 | 0,106 | 0,100 | ---   | ---   | ---   | 0,128 |                                 |
| 3           | 0,111 | 0,182 | 0,158 | 0,129 | 0,121 | ---   | ---   | 0,121 |                                 |
| 4           | 0,082 | 0,111 | 0,152 | 0,187 | 0,130 | 0,121 | 0,119 | 0,150 |                                 |
| 5           | 0,093 | 0,138 | 0,177 | 0,160 | 0,178 | 0,176 | 0,058 | 0,083 |                                 |
| 6           | 0,080 | ---   | 0,081 | ---   | 0,110 | ---   | ---   | 0,151 |                                 |
| 7           | 0,111 | ---   | 0,061 | ---   | 0,084 | ---   | ---   | 0,190 |                                 |
| 8           | 0,111 | ---   | 0,125 | ---   | 0,190 | ---   | ---   | 0,062 |                                 |
| 9           | 0,057 | ---   | 0,117 | ---   | 0,108 | ---   | ---   | 0,050 |                                 |
| 10          | 0,047 | ---   | 0,058 | ---   | 0,100 | ---   | ---   | 0,105 |                                 |
| $\bar{X}$ = | 0,088 | 0,129 | 0,116 | 0,146 | 0,125 | 0,140 | 0,108 | 0,125 |                                 |
| S =         | 0,023 | 0,032 | 0,040 | 0,033 | 0,035 | 0,030 | 0,045 | 0,042 |                                 |

Signifikanter Anstieg am 1., 2., 4. und 7. Tag nach Radiogold-  
Instillation (verglichen mit dem Wert vor 198AU-Instillation)

|             | vor   | 1.  | 2.    | 3.    | 4.    | 5.  | 6.  | 7.    | Tag nach Radium-<br>einlage |
|-------------|-------|-----|-------|-------|-------|-----|-----|-------|-----------------------------|
| 1           | 0,116 | --- | 0,163 | 0,183 | 0,133 | --- | --- | 0,188 |                             |
| 2           | 0,110 | --- | 0,284 | 0,170 | 0,239 | --- | --- | 0,223 |                             |
| 3           | 0,155 | --- | 0,273 | ---   | 0,250 | --- | --- | 0,398 |                             |
| 4           | 0,219 | --- | 0,248 | 0,240 | 0,190 | --- | --- | 0,794 |                             |
| $\bar{X}$ = | 0,150 | --- | 0,242 | 0,197 | 0,203 | --- | --- | 0,400 |                             |
| S =         | 0,050 | --- | 0,055 | 0,037 | 0,053 | --- | --- | 0,277 |                             |

$\bar{X}$  = Mittelwert

S = Standardabweichung

Tabelle XVI - Aminosäurenkonzentration im Serum  $10^{-1}$   $\mu$  mol/ml

Reihenfolge  
der Pat. nach  
Tabelle I

|             | vor   | 1.    | 2.    | 3.    | 4.    | 5.    | 6.    | 7.    | Tag nach 198<br>AU-<br>Instillation |
|-------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------------------------------------|
| 1           | 0,256 | 0,114 | 0,224 | 0,479 | 0,311 | 0,303 | ---   | 0,340 |                                     |
| 2           | 0,239 | 0,292 | 0,231 | 0,244 | ---   | ---   | ---   | 0,270 |                                     |
| 3           | 0,325 | 0,417 | 0,325 | 0,291 | 0,327 | ---   | ---   | 0,203 |                                     |
| 4           | 0,145 | 0,217 | 0,229 | 0,320 | 0,215 | 0,274 | 0,240 | 0,219 |                                     |
| 5           | 0,229 | 0,350 | 0,390 | 0,313 | 0,360 | 0,286 | 0,223 | 0,214 |                                     |
| 6           | 0,070 | ---   | 0,078 | ---   | 0,336 | ---   | 0,152 | 0,167 |                                     |
| 7           | 0,130 | ---   | 0,158 | ---   | 0,160 | ---   | ---   | 0,167 |                                     |
| 8           | 0,273 | ---   | 0,239 | ---   | 0,374 | ---   | ---   | 0,309 |                                     |
| 9           | 0,103 | ---   | 0,180 | ---   | 0,171 | ---   | ---   | 0,131 |                                     |
| 10          | 0,121 | ---   | 0,141 | ---   | 0,100 | ---   | ---   | 0,084 |                                     |
| $\bar{X}$ = | 0,189 | 0,278 | 0,219 | 0,329 | 0,261 | 0,287 | 0,205 | 0,173 |                                     |
| S =         | 0,085 | 0,117 | 0,089 | 0,088 | 0,100 | 0,014 | 0,046 | 0,088 |                                     |

Signifikanter Anstieg am 4. Tag nach Radiogold-Instillation  
(verglichen mit dem Wert vor <sup>198</sup>AU-Instillation)

|             | vor   | 1.  | 2.    | 3.    | 4.    | 5.  | 6.  | 7.    | Tag nach Radium-<br>einlage |
|-------------|-------|-----|-------|-------|-------|-----|-----|-------|-----------------------------|
| 1           | 0,368 | --- | 0,387 | 0,547 | 0,568 | --- | --- | 0,519 |                             |
| 2           | 0,137 | --- | 0,542 | 0,347 | 0,474 | --- | --- | 0,364 |                             |
| 3           | 0,233 | --- | 0,349 | ---   | 0,323 | --- | --- | 0,366 |                             |
| 4           | 0,584 | --- | 0,546 | 0,494 | 0,571 | --- | --- | 0,367 |                             |
| $\bar{X}$ = | 0,330 | --- | 0,456 | 0,462 | 0,484 | --- | --- | 0,404 |                             |
| S =         | 0,193 | --- | 0,102 | 0,103 | 0,116 | --- | --- | 0,076 |                             |

 $\bar{X}$  = Mittelwert

S = Standardabweichung

Tabelle XVII - Aminosäurenkonzentration im Serum  $10^{-1}$  mol/ml

# Histidin

Reihenfolge  
der Pat. nach  
Tabelle I

Tag nach 198 AU-  
Instillation

7.

6.

5.

4.

3.

2.

1.

vor

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

$\bar{X}$  =

S =

Signifikanter Anstieg am 2. und 4. Tag nach Radiogold-Instillation  
(verglichen mit dem Wert vor 198 AU-Instillation)

Tag nach Radium-  
einlage

7.

6.

5.

4.

3.

2.

1.

vor

1

2

3

4

$\bar{X}$  =

S =

$\bar{X}$  = Mittelwert

S = Standardabweichung

Tabelle XVIII - Aminosäurenkonzentration im Serum 10<sup>-1</sup>  $\mu$ mol/ml

# Arginin

Reihenfolge  
der Pat. nach  
Tabelle I

Tag nach  $^{198}\text{Au}$ -  
Instillation

| vor       | 1.                                                              | 2.    | 3.    | 4.    | 5.    | 6.    | 7.    |
|-----------|-----------------------------------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 1         | 0,171                                                           | 0,114 | 0,157 | 0,308 | 0,232 | 0,239 | 0,245 |
| 2         | Trotz wiederholter Kontrollen war kein Argininwert zu ermitteln |       |       |       |       |       |       |
| 3         | 0,199                                                           | 0,207 | 0,229 | 0,189 | ---   | 0,144 | 0,177 |
| 4         | 0,096                                                           | 0,098 | 0,174 | 0,168 | 0,130 | 0,167 | 0,153 |
| 5         | 0,206                                                           | 0,210 | 0,219 | 0,221 | 0,180 | 0,095 | 0,134 |
| 6         | 0,065                                                           | ---   | 0,060 | ---   | ---   | ---   | 0,120 |
| 7         | 0,074                                                           | ---   | 0,344 | ---   | ---   | ---   | 0,158 |
| 8         | 0,151                                                           | ---   | 0,269 | ---   | ---   | ---   | ---   |
| 9         | 0,060                                                           | ---   | 0,165 | 0,173 | ---   | ---   | 0,077 |
| 10        | 0,042                                                           | ---   | ---   | 0,200 | ---   | ---   | 0,067 |
| $\bar{X}$ | 0,118                                                           | 0,157 | 0,202 | 0,169 | 0,173 | 0,131 | 0,141 |
| S         | 0,063                                                           | 0,059 | 0,084 | 0,058 | 0,048 | 0,050 | 0,056 |

Signifikanter Anstieg am 2. und 4. Tag nach Radiogold-Instillation  
(verglichen mit dem Wert vor  $^{198}\text{Au}$ -Instillation)

Tag nach Radium-  
einlage

| vor       | 1.    | 2.    | 3.    | 4.    | 5.  | 6.  | 7.    |
|-----------|-------|-------|-------|-------|-----|-----|-------|
| 1         | 0,205 | ---   | ---   | 0,233 | --- | --- | 0,211 |
| 2         | 0,088 | ---   | 0,130 | 0,264 | --- | --- | 0,176 |
| 3         | ---   | 0,272 | ---   | 0,245 | --- | --- | 0,305 |
| 4         | 0,351 | ---   | 0,352 | 0,350 | --- | --- | ---   |
| $\bar{X}$ | 0,218 | 0,255 | 0,241 | 0,273 | --- | --- | 0,230 |
| S         | 0,107 | 0,024 | 0,156 | 0,052 | --- | --- | 0,066 |

$\bar{X}$  = Mittelwert

S = Standardabweichung

Tabelle XIX - Aminosäurenkonzentration im Serum  $10^{-1} \mu \text{ mol/ml}$

### Diskussion

Die Ursachen der Konzentrationsveränderungen freier Aminosäuren im Serum nach Einwirkung ionisierender Substanzen sind bis heute noch nicht eindeutig geklärt. Normalerweise besteht eine ausgeglichene Bilanz, ein Stickstoffgleichgewicht; Aufnahme und Ausscheidung von Eiweiß und Aminosäuren halten sich die Waage (LANG, 1952).

RAPAPORT (1962) bezeichnete die Summe der vorhandenen freien Aminosäuren im Blutserum, die aus der mit der Nahrung zugeführten und den im Organismus beim endogenen Ab- und Umbau des Körpereiwisses entstehenden Aminosäuren resultiert, als "labile Mischphase", wobei die Verweildauer der einzelnen Aminosäuren in dieser Phase unterschiedlich ist. Dieser Aminosäuren-Pool, der also ein Fließgleichgewicht darstellt, wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst.

1. Bei Mangelernährung, Malabsorptionssyndromen oder Darmepithelläsionen (s.u.) wird die Resorption durch den Darm vermindert sein und einen Konzentrationsabfall freier Aminosäuren im Serum verursachen.

2. Enzymmängel durch Pankreaserkrankungen oder Fehlbildungen vermindern die physiologische Spaltung von Peptiden zu Aminosäuren, wodurch der Spiegel freier Aminosäuren niedrig gehalten wird.

3. Das Fließgleichgewicht wird auch hormonell beeinflusst. So stellt man bei diabetischen Tieren eine stark erhöhte Aminosäurenkonzentration im Blut fest, die durch Insulingabe normalisiert werden kann (FORKER, CHAIKOFF, ENTENMANN und TARVER, 1951).

4. Die Verhältnisse in der Niere, die neben der Leber den höchsten Gehalt aller Organe an freien Aminosäuren besitzt, spielen ebenfalls eine wichtige Rolle, da normalerweise die glomerulär filtrierte Aminosäuren zu 97% vom Tubulusepithel rückresorbiert werden (STALDER, VETTERLI-BUCHNER u. BERGER, 1960).

5. Wachsende und regenerierende Gewebe bedingen eine Abnahme des Pools freier Aminosäuren. Ein wahrscheinlicher, geringer Leberzellzerfall durch ionisierende Strahlen mit reaktiver Regenerationstendenz läßt durch zunächst freier werdende Aminosäuren deren Konzentration im Serum ansteigen. Später wird durch die nachfolgende Regeneration der Pool wieder stärker beansprucht und vermindert werden. Eine weitere Rolle könnte auch die Zunahme proteolytischer Fermente in der regenerierenden Leberzelle spielen (NORBERG, 1950).

6. Konsumierende Erkrankungen (wie sie bei den von uns untersuchten Patientinnen vorlagen), sowie Gewebenekrosen (möglicherweise durch Einwirkung ionisierender Strahlen verursacht), bedingen eine negative Stickstoffbilanz, wobei durch den Proteinzerfall die Konzentration der freien Aminosäuren im Blut zunächst erhöht ist.

7. Strahlenbedingte Enzymaktivierungen und Inaktivierungen des Aminosäurenstoffwechsels sind nachgewiesen worden. LANGENDORFF et al. (1964) fanden eine Inaktivierung der Decarboxylase aromatischer Aminosäuren in der Leber von Mäusen nach Ganzkörperbestrahlung mit 690 R. Überdies stellten LANGENDORFF, SCHEUERBRANDT und MELCHING (1965) fest, daß die Strahlenempfindlichkeit einiger Pyridoxal-5-Phosphat enthaltenden Enzymsysteme relativ hoch ist. Ein daraus resultierender mangelnder Abbau könnte ebenfalls einen Konzentrationsanstieg der freien Aminosäuren verursachen.

Einen wichtigen Faktor für einen erhöhten Pool freier Aminosäuren stellt die strahlenbedingte Hemmung der Proteinsynthese dar. UYEKI, KAY und SALERNO (1960) fanden einen um 40% verminderten Einbau radioaktiv markierten Leucins im Protein bei isolierten Knochenmarkszellen von mit Röntgenstrahlen behandelten Kaninchen. Ebenso fanden HERRANEN und BRUNNHORST (1967), daß die Aufnahme von radioaktiv markiertem Leucin in isolierte Thymuszellen ganzkörperbestrahlter

weiblicher Kaninchen gegenüber unbestrahlten Kontrolltieren stark abnahm. LOGAN, ERRERA und FICQ (1959) sahen eine Hemmung der Aufnahme radioaktiven Phenylalanins in röntgenbestrahlten isolierten Zellkernen aus Kalbsthymus. Auch der radioaktive Proteinanteil in der Leber und im Blut von Ratten, die mit 500 rad bzw. 1000 rad bestrahlt wurden, war wesentlich geringer als bei unbestrahlten Kontrolltieren (NOTARIO, SLAVIERO, DONEDA u. SANTAGATI, 1965). Die gleichen Autoren fanden eine verminderte Aufnahme radioaktiv markierten Glycins in das Serum-Protein bei röntgenbestrahlten Ratten (1965). Eine Hemmung der Biosynthese von Proteinen nach Bestrahlung ist also wahrscheinlich. Nun unterliegen nach der therapeutischen Gabe von Radiogold Leber und Milz einer Strahlenbelastung bzw. einem Strahlenreiz von 1000 rad bzw. 500 rad. Da die Leber das Zentrum der Proteinsynthese darstellt, ist es denkbar, daß eine der Erklärungen für den von uns gefundenen Anstieg freier Aminosäuren im Serum hier zu suchen ist. Als weiteres Korrelativ, neben unten noch zu besprechenden Ursachen, und der gestörten Proteinbiosynthese dürfte eine strahlenbedingte Aktivierung proteolytischer Fermente von Bedeutung sein (LANGENDORFF, STREFFER u. MELCHING, 1965), eine Beobachtung, die NORBERG ja auch bei der regenerierenden Leberzelle machte. Wir stellten am 2. Tag nach der intraperitonealen Radiogold-Instillation von 150 mC einen Anstieg der freien Aminosäuren im Serum fest, der für 11 von 17 registrierten Aminosäuren auch statistisch gesichert werden konnte.

BOHOUN (1963) fand neben einer Verminderung auch einen Anstieg der Konzentration mehrerer Aminosäuren. SCHWARZ (1968) fand im Tierexperiment an gesunden weiblichen Kaninchen am 2. Tag post instillationem einen Abfall der Aminosäuren, während wir eine Konzentrationsverminderung bereits am 1. Tag nach Radiogoldgabe sehen konnten. Beide Ergebnisse entsprechen den Beobachtungen mehrerer Autoren (MELCHING, LANGENDORFF u. STREFFER, 1961; KAY, 1957), die einige Stunden bis wenige Tage nach Bestrahlung im Tierexperiment eine

Aminoacidurie nachweisen konnten, die später (am 4. Tag) abnahm. CASTANO-ALMENDRAL et al. (1967) beobachteten am 1. Tag nach der Gabe von <sup>198</sup>AU einen Proteinverlust infolge Bestrahlung des Darmes und der damit verbundenen Erhöhung der Darmpermeabilität. Am 3. Tag danach läßt diese Permeabilität des Darmepithels nach (CONRAD, 1956). Die Werte des 1. Tages nach Radiogoldgabe liegen, wie oben festgestellt, bei uns entsprechend unter denen, die vor der Instillation registriert wurden. Elektronenoptisch lassen sich die Veränderungen am Darmepithel in Form von Mitochondrienaufbaustörungen und Zellmembranschädigungen ebenfalls nachweisen (QUASTLER und HAMPTON, 1962). Andere Einschränkungen der Leistung des Darmepithels durch radiogene Läsionen wiesen mehrere Autoren nach. Eine beeinträchtigte Glukoseresorption fanden DETRICK et al. (1955). Ein Verlust von Eiweiß und Wasser in das Darmlumen nach Bestrahlung ließ sich experimentell nachweisen (CUBBIN, WEBSTER und COLOMAN, 1959). Auch die Blutgefäße zeigen eine kurzdauernd erhöhte strahlenbedingte Permeabilität, so daß freie Aminosäuren und Eiweiß vermehrt in den Extrazellulärraum abwandern (GERSTNER und BROCKS, 1955). Außerdem tritt eine geringe Belastung der Nieren durch intraperitoneal appliziertes Radiogold auf und bedingt eine vermehrte Durchlässigkeit des glomerulären Apparates (CASTANO-ALMENDRAL, 1967; MELCHING, 1961).

Die oben beschriebenen Beobachtungen könnten einen Abfall der freien Aminosäuren im Serum unmittelbar (am 1. oder 2. Tag) nach der Radiogoldgabe erklären. Einen signifikanten Anstieg freier Aminosäuren fanden wir am 4. Tag nach der Instillation von <sup>198</sup>AU. Neben den früher erwähnten möglichen Ursachen sind zu diesem Zeitpunkt vor allem strahlenbedingte entzündliche Veränderungen an der Darmwand und in der Niere, sowie die komplexen Vorgänge in der Leber für einen Konzentrationsanstieg verantwortlich zu machen.

Histologisch sieht man Quellungen an der Zellmembran sowie feintröpfige Lipoideinlagerungen in die Leberzellen, (POHLE und BENTING, 1932; ARIEL, 1951 und GERSHBEIN, 1956). Der Proteinstoffwechsel wird, neben dem Strahlenreiz für die Leber, durch Entzündungserscheinungen in der Darmwand und das Einwandern pathogener Keime durch das Darmendothel intensiviert (CONGDON, WILLIAMS, HABERMANN und LORENZ, 1955). Man beobachtete im Elektropherogramm eine Erhöhung der  $\delta$ -Globuline und hier vor allem der  $\alpha_2$ -Fraktion, ein Zeichen für eine (strahlenbedingte) Entzündungsreaktion CASTANO-ALMENDRAL, 1967). Diese Dysproteinämie wird auch bei Individuen mit malignen Tumoren (Abnahme des Albumins und Zunahme des  $\delta$ -Globulins) beobachtet. Beide Vorgänge tragen zu einem erhöhten intermediären Stickstoffumsatz bei. Neben einer denkbaren strahlen- und entzündungsinduzierten Aktivitätssteigerung spezieller Leberfunktionen und dem bereits erwähnten denkbaren Leberzellerfall sind es dann noch histologische Veränderungen an den Glomerulaschlingen (COTTIER, 1961), die einen erhöhten Aminosäurespiegel bedingen können. So zeigt der glomeruläre Apparat in den ersten Tagen nach Bestrahlung eine Hyperämie mit der erwähnten erhöhten Durchlässigkeit, während man am 3. bis 4. Tag Schwellungs- und Quellungszustände an den Endothel- und Deckzellen der Glomerulaschlingen histologisch objektivieren kann. Auch im Bereich des Tubulusepithels sieht man die gleichen Veränderungen, wodurch eine anfänglich gesteigerte Aminoacidurie gebremst wird und so ein Konzentrationsanstieg im Serum zu verzeichnen ist (KAY, 1957; LANGENDORFF, STREFFER und MELCHING, 1961). Normalwerte werden wieder nach dem 10. Tag gefunden.

Im Milzgewebe stellt MELCHING (1965) einen Anstieg an freien Aminosäuren fest, der unter anderem auf eine strahlenbedingte Aktivierung proteolytischer Fermente bezogen wird. CASTANO-ALMENDRAL u. Mitarbeiter (1967) haben eine erhöhte Ausscheidung von Amino-peptidase nach intraperitonealer Radiogoldgabe beobachtet, was ebenfalls für einen Anstieg der Konzentration freier Aminosäuren spricht.

Den von SCHWARZ (1968) beschriebenen Konzentrationsabfall nach dem 4. Tag konnten wir bei mehreren Aminosäuren bestätigen, jedoch nicht statistisch signifikant nachweisen. Der 7. Tag post instillationem bringt dann einen erneuten Konzentrationsanstieg gegenüber dem 5. und 6. Tag auf Werte, die bei einigen Aminosäuren den Ausgangswerten (ante-Werten) entsprechen; bei den meisten registrierten wir eine Vermehrung gegenüber den Werten vor der Radiogoldgabe, eine Tendenz, die wir bei vier Aminosäuren statistisch untermauern konnten.

Es wird von CASTANO-ALMENDRAL, PAESCHKE und ZETSWITZ (1966) eine Normalisierung des Gesamteiweißes und der erhöhten Enzymwerte bis zum 10. bis 12. Tag nach Radiogoldgabe beschrieben. Auch von anderen Autoren wird die Normalisierung der strahlenbedingten Veränderungen im Gewebe verschiedener Organe (Leber, Niere und Darm) betont (BOHOUN, 1963; LANGENDORFF, STREFFER und MELCHING, 1961). Der Schluß liegt nahe, daß eine irreversible Schädigung von Leber-, Milz- und Nierenfunktion wahrscheinlich ausbleibt. Die therapeutisch angewandten Radiogoldgaben werden also, von transitorischen biochemischen Veränderungen abgesehen, vom Organismus ohne Schäden toleriert. Aus der Sicht des Aminosäurenstoffwechsels, bzw. unserer Untersuchungen, können wir diese Tendenz zur Normalisierung bestätigen.

Ein Vergleich der Resultate von Serumchromatogrammen nach Radiogold- und Radiumtherapie ergab, daß bei den Patientinnen mit Radiumeinlage erst am 7. Tag nach der Strahleneinwirkung ein hoher Anstieg der Aminosäurenkonzentration im Serum erfolgt. Mehrere Ansatzpunkte für die unterschiedlichen Ergebnisse bieten sich an: Der Radiumträger wirkt a) vornehmlich lokal im kleinen Becken und erreicht auch dort nur ein relativ kleines Areal, ohne daß b) radioaktives Material, wie beim Radiogold, in Leber, Milz, Niere und Darm gelangen würde.

Die Einwirkungen auf das Fließgleichgewicht des Aminosäuren-Pools, wie sie nach der Gabe von Radiogold wahrscheinlich sind, bleiben hier also aus. Dafür spricht, daß die Werte an den Untersuchungstagen, mit Ausnahme des 7. Tages, relativ konstant sind. Durch die geringe Anzahl der Patientinnen läßt sich keine signifikante Aussage machen. Dennoch könnte man den extensiven Anstieg der Konzentration freier Aminosäuren am 7. Tag nach Radiumeinlage als einen lokal auftretenden, radiogen bedingten Zellzerfall interpretieren. Die statistische Verifizierung dieses Befundes müßte durch weitere Untersuchungen erhärtet werden.

Auch die Strahlenschutzwirkung verschiedener Substanzen auf den Aminosäuren-Eiweißstoffwechsel wie z.B. Pyridoxal-5-Phosphat und die aktive Wirkform des Vitamin B<sub>6</sub> (SCHWEIKERT, LADNER, 1964) sowie die prophylaktische Gabe verschiedener Aminosäuren (Alanin, Serin, Valin, Leucin, Glutaminsäure, Cystin und Asparaginsäure), FLEMMING (1961), und die Auswirkung einer tierexperimentell durchgeführten Splenektomie nach Ganzkörperbestrahlung auf die Überlebenszeit (LADNER, SCHNEIDER, 1964) müßte in weiteren Untersuchungen analysiert werden. Eine eindeutige Klärung des Zusammenhanges zwischen Eiweiß- und Aminosäurenstoffwechsel einerseits und strahlentherapeutischer Maßnahmen andererseits steht noch aus.

### Zusammenfassung

Die Konzentration freier Aminosäuren im Serum nach Radiogold-Instillation intraabdominal wurde aus dem Blut von Patientinnen bestimmt, die wegen eines malignen Ovarialtumors operiert worden waren. Außerdem wurden die Seren von 4 Patientinnen mit Kollum-Karzinom untersucht, bei denen intracervical (in einem Fall intravaginal) Radiumträger gelegt wurden.

Insgesamt wurden 76 Serumchromatogramme erstellt, deren Aminosäurespektrum mit dem Autoanalyser der Fa. Technicon bestimmt wurde.

Blut wurde vor der Radiogoldgabe bzw. Radiumeinlage sowie vom 1. bis 7. Tag danach aus der Cubitalvene entnommen. Anstelle der Enteiweißung der gewonnenen Seren wurde nach einer von CRAFT angegebenen Methode gearbeitet. Nach der Serumaufbereitung erfolgte die qualitative und quantitative Trennung der Aminosäuren nach dem Verfahren des Ionenaustauschprinzips von STEIN und MOORE im oben erwähnten Autoanalyser. Die getrennten Aminosäuren wurden mit Hilfe einer Ninhydrinreaktion gefärbt, durch Photometer kolorimetrisch erfaßt und ihrer Farbextinktion entsprechend in Form von peaks durch einen Punkt- und Linienschreiber automatisch registriert.

57 Serumchromatogramme wurden von den Patientinnen, die mit Radiogold therapiert wurden, analysiert. Bei einem großen Teil (11 von 17) der Aminosäuren erfolgte am 2. Tag nach der Gabe von <sup>198</sup>AU ein Konzentrationsanstieg, während am 1. Tag danach ein, allerdings statistisch nicht gesicherter, Abfall ermittelt wird. Am 4. Tag nach der Strahlentherapie wurde ein signifikanter Anstieg von ca. 80% (13 von 17) aller erfaßten Aminosäuren gefunden. Der 5. und 6. Tag brachte einen Konzentrationsabfall, während am 7. Tag nach Radiogold-Instillation das Niveau der Werte vor der Gold-Instillation erreicht und nur von einigen Aminosäuren übertroffen wurde.

Daraus läßt sich schließen, daß zwar eine transitorische Alteration des Aminosäurenmetabolismus vorhanden ist, die Tendenz zur Normalisierung aber anzeigt, daß eine irreversible Schädigung, zumindest des Aminosäurenstoffwechsels, unwahrscheinlich ist.

Im Vergleich zu diesen Ergebnissen wurden bei den 17 Serumchromatogrammen der Kollum-Karzinom Patientinnen davon stark differierende Werte gefunden. Hier brachte der 4. Tag nach Radiumeinlage einen Konzentrationsabfall und der 7. Tag einen deutlichen Konzentrationsanstieg, was möglicherweise auf dann einsetzenden Tumorzerfall schließen läßt.

Im wesentlichen werden die tierexperimentell gefundenen Werte von SCHWARZ (1968) bestätigt.

Literatur:

ARIEL, J. M.: The effect of single massive doses of roentgen radiation upon the liver.

Radiology 57, 561-578 (1951)

BOHOUN, C., J. C. DELARNE und M. TUBIANA: Modifications des aminoacides plasmatiques libres chez La Souris  $C_3H$  après irradiation.

C. R. Acad. Sci. 257, 4227, Nr. 26 (1963)

CASTANO-ALMENDRAL, A., K. D. PAESCHKE und G. von ZEJSCHWITZ: Untersuchungen über die Nebenwirkungen des intraperitonealen applizierten Radiogoldes auf Plasmaprotein und Enzyme.

Dtsch. Roentgenkongreß 1967, S. 335, Teil B (1967)

CASTANO-ALMENDRAL, A., F. MÜLLER-HEINE und H. BERGMANN: Die Ausscheidung von Amino-peptidase und alkalischer Phosphatase im Urin nach der intraperitonealen Radiogold-applikation.

Dtsch. Roentgenkongreß 1967, Teil B, 37/ (1967)

CONGDON, C. C., F. P. WILLIAMS, HABERMANN und LORENZ: The histopathology of bacterial infection on irradiated mice.

J. Nat. Cancer Inst. 15, 855-876 (1955)

CONRAD, R. A.: Effect of X-irradiation on intestinal mobility of the rat.

Amer. J. Physiol. 165, 375-385 (1951)

COTTIER, H.: Histopathologie der Wirkung ionisierender Strahlen auf höhere organismen.

Handbuch d. Med. Radiologie (Strahlenbiologie) Bl. II, 139 ff. (1966)

CRAFT, M., R. H. P. REID, E. C. G. ROBERTS und WISE: Eine Methode zur Bestimmung der Aminosäuren ohne Fällung der Serumproteine

Int. Technicon Symposion: Automation in der Analyt. Chemie (1965)

CURRAN, WEBSTER, HOOSEPEAN und COLONON: Sodemin and water transport in rat ileum after acute abdominal irradiation.

IX. Int. kongreß radiol., München, 1959

DETRICK und Mitarbeiter: Influences of X-ray irradiation on glucose transport of the rat intestine.

Radiat. Res. 2, 483-489 (1955)

DOCUMENTA GEIGY, Wissenschaftliche Tabellen

6. Auflage, S. 170, 23 (1960)

EASTOE, J. E.: A semi-mikro method for the determination of amino-acids by ion-exchange chromatography

Biochem. J., London 79, 652-656 (1961)

FLEMMING, K.: Zur Hemmung des strahlenchemischen Eiweißabbaus durch Strahlenschutzstoffe

Naturwiss. 48, 555-556 (1961)

FORKER, L. L., CHAIKOFF, J. L., C. Entenmann und H. TARVER:

Formation of muscle protein in diabetic dogs studied with

35 S-Methionine

J. Biol. Chem. 188, 37 (1951)

GLENDNING, M. B., A. J. MARGOLIS und E. W. PAGE: Amino acid concentrations in fetal and maternal plasma

Amer. J. Obstet. Gynec. Band 81, 591-593 (1961)

HAGEN, U.: Radiosensitivity of the glycolytic enzymes in the nudens

2nd Int. Congr. Rad. Research Harrowgate (1962)

HERRANEN, A., W. K. BRUNKHORST (Shrewsbury, Mass.):

Effect of X-Irradiation on Incorporation of Leucine- $l$ - $^{14}C$  into Thymus Nuclear Fractions

Arch. Biochem. Biophys. 119, Nr. 1-3, 353-355 (1967)

HOFMANN, D. und H. CLEMENS: Bisherige Ergebnisse und der Anwendung von Radiogold in der Gynäkologie

Geburtshilfe u. Frauenheilk. 20, Heft 4, 340 ff (1960)

KAY, R. E., J. C. EARLY und C. ENTENMANN: Increased Urinary Excretion of Taurine and Urea by Rats after X-irradiation

Radiat. Res. 6, 98 (1957)

KEPP, R., D. HOFMANN: Die Anwendung von radioaktivem Gold in der gynäkologischen Strahlentherapie  
Geburtshilfe u. Frauenheilk. 111, 174 (1960)

KIRSTEN, E., und R. KIRSTEN: Analytische Chromatographie von Aminosäuren in der Größenordnung des Nanamols  
Biochem. Zschr. (Berlin) 339, 287-304 (1964)

KNAUFF, H. G., D. SEYBOLD und B. MILLER: Die freien Plasma-Aminosäuren bei Lebercirrhose und Hepatitis  
Klin. Wschr. 42, 326-332 (1964)

LADNER, H.-A., J. SCHEIDER (Freiburg/Brsg.): Therapeutische Beeinflussung des Strahlenschadens der Ratte durch Vitamin B<sub>6</sub>  
Naturwiss. 51, 266-267 (1964)

LADNER, H. A. und K. HAHN: Strahlenbedingte Konzentrationsänderungen freier Aminosäuren im Blutplasma des Menschen  
Naturwiss. 53, 226 (1966)

LANG, K.: Der Intermediäre Stoffwechsel, 70, 158 ff  
Springer Verlag, Berlin (1952)

LANGENDORFF, H., H. J. MELCHING und Ch. STREFFER: Veränderungen des Aminosäurenstoffwechsels weißer Mäuse durch subletale Ganzkörperbestrahlung  
Strahlentherapie 114, 525 (1961)

LANGENDORFF, H., Ch. STREFFER und H. J. MELCHING: Untersuchungen über einen biologischen Strahlenschutz,  
Strahlentherapie 124, 445 (1965)

LOGAN, R., M. ERDEK und A. FICQ: The effect of X-rays and ultraviolet light on the uptake in vitro of 8-<sup>14</sup>C-adenine and 2-<sup>14</sup>C-phenylalanine by isolated nuclei  
Biochem. Biophys., Acta 32, 147-155 (1959)

MÜLLER, J. H.: Möglichkeiten und Erfolge mit radioaktivem Gold

Geburtshilfe und Frauenklinik 11, 973 (1955)

NIED, M: Die Konzentration freier Aminosäuren im Serum der Mutter und des Kindes zum Zeitpunkt der Geburt

Inan. Diss. (1967)

NORBERG, B.: On Proteins in regenerating rat liver.

III: Proteolytic enzymes

Acta physiolog. Scand. 20, 180 ff (1950)

NOTARIO, A., G. SLAVIERO, G. DONEDA und G. SANTAGATI:

Metabolism of Glycine-1-<sup>14</sup>C in the Normal and in the Irradiated Rat

Eperienta 21, No. 5, 264-265 (1965)

OEPEN, H., J. u. L. OEPEN und L. LANGBEIN: Elutions-chromatographische Untersuchungen der Stabilität freier und gebundener Aminosäuren im menschlichen Vollblut.

Klin. Wschr. 43, Heft 11, 622 (1965)

POHLE, E. A. und C. H. BENTING: Studies of the effect of roentgen rays on the liver.

Acta Radiol. (Stockholm) 13, 117-124 (1932)

QUASTLER und HAMPTON: Effect on ionizing radiation on the structure and function of the intestinal epithelium of the mouse.

Radiat. Res. 17, 914-931 (1962)

RAPAPORT, S. M., Medizinische Biochemie

VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin 424 ff (1962)

SCHWARZ, H. J.: Das Verhalten freier Aminosäuren im Kaninchenblutserum nach intraabdominaler Radiogold-Instillation  
Inang. Diss. (1968)

SCHWEIKERT, C. H., H. A. LADNER und I. HESS (Freiburg/Brsg.):  
Der operative Eingriff nach Röntgenganzkörperbestrahlung  
und Verabreichung einer Strahlenschutzsubstanz. Vorläufige  
Mitteilung: Experimente an Hunden  
Med. Klin. 59, 734-735 (1964)

SPACKMAN, D. H., W. H. STEIN und S. MOORE: Automatic recor-  
ding apparatus for the chromatography of amino acids  
Anal. Chem. 30, 1190 (1958)

STALDNER, G., H. VETTERLI-BUCHNER und H. BERGER:  
Untersuchungen über den venalen Rückresorptionsmechanismus  
für Aminosäuren  
Klin. Wschr. 38, 278 (1960)

STEIN, W. H. und S. MOORE: Chromatography of amino acids  
on sulfonated polystyrene resins  
J. Biol. Chem. Balt. 192, 663-681 (1951)

STEIN, W. H. und S. MOORE: The free amino acids of human  
blood plasma  
J. Biol. Chem. Balt. 211, 907-915 (1954)

TURBA, A.: Aminosäuren und Peptide in:  
Hoppe-Syler/Thierfelder: Handbuch der physiologischen und  
pathologisch-chemischen Analyse, 10. Aufl., Bd. II, 1648 (1955)

UYEKI, E. M., H. KAY, P. R. SALERNO: In vitro leucine incor-  
poration into protein of normal and X-irradiated rabbit  
bone marrow cells  
Amer. J. Physiol. 198, 652-654 (1960)

Herrn Prof. Dr. med. R. Kepp danke ich für die  
großzügige Überlassung des Arbeitsplatzes an  
seiner Klinik.

*Prof.*  
Herrn ~~Privat-Dozent~~ Dr. med. C.F. Michel danke  
ich für die Themenstellung und die jederzeit  
gegebene fachliche Unterstützung besonders herzlich.

## L e b e n s l a u f

Am 6. 3. 1944 wurde ich als Sohn des Prokuristen Rolf Zimmer und seiner Ehefrau Ilse, geb. Bachmann in Kassel geboren. In meiner Heimatstadt besuchte ich die Volks- und Oberschule, die ich am 19. 2. 1963 mit dem Reifezeugnis verließ.

Am 8. 4. 1963 habe ich mit dem Medizinstudium an der Wilhelms-Universität in Münster/Westf. begonnen und studierte nach der ärztlichen Vorprüfung ein Semester an der Philipps-Universität in Marburg.

1966 kam ich an die Justus-Liebig Universität Gießen und schloß mein Studium mit dem medizinischen Staatsexamen am 31. 1. 1969 ab.

Meine Medizinalassistentenzeit verbrachte ich anschließend an den Gießener Universitäts-Kliniken.

Seit dem 1. 10. 1970 bin ich wissenschaftlicher Angestellter des Institutes für Humangenetik der Justus-Liebig Universität Gießen.





